

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年4月1日 (01.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/026873 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/10, A61K  
31/527, A61P 1/04, 1/16, 3/10, 9/00, 11/00, 11/02, 11/06,  
13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 31/04, 31/18, 35/04,  
37/02, 37/06, 37/08, 43/00, 25/00, 27/00

1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 松尾 政芳  
(MATSUO, Masayoshi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式  
会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011834

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京  
都 中央区 日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビ  
ル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年9月17日 (17.09.2003)

(23) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-270849 2002年9月18日 (18.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

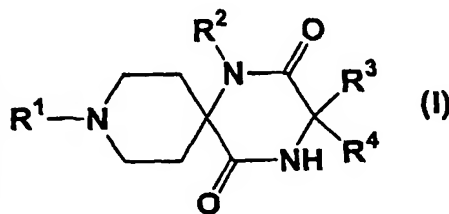
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高岡 義和  
(TAKAOKA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式  
会社内 Osaka (JP). 西澤 玲奈 (NISHIZAWA, Rena)  
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁  
目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴  
山 史朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨  
城県 つくば市 和台17番地2 小野薬品工業株式会  
社内 Ibaraki (JP). 佐川 健二 (SAGAWA, Kenji) [JP/JP];  
〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TRIAZASPIRO[5.5]UNDECANE DERIVATIVES AND DRUGS COMPRISING THE SAME AS THE ACTIVE IN-  
GREDIENT

(54) 発明の名称: トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤



(I)

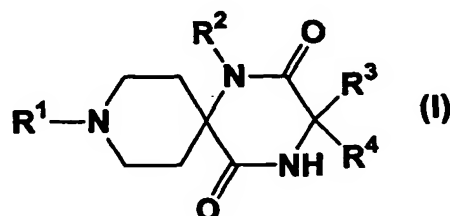
(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (I): (I) wherein each symbol is as defined in the description; its quaternary ammonium salt, its N-oxide or a salt thereof. Compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating various inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, ulcerative colitis, etc.), immune diseases (autoimmune disease, transplant rejection, immune suppression, psoriasis, multiple sclerosis, etc.), infection with human immunodeficiency virus (acquired immune deficiency syndrome), allergic diseases (atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.), ischemic reperfusion injury, acute respiratory distress syndrome, shock accompanying bacterial infection, diabetes, cancer metastasis, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、すべての記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩。

一般式 (I) で示される化合物は、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウイルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。

明 細 書

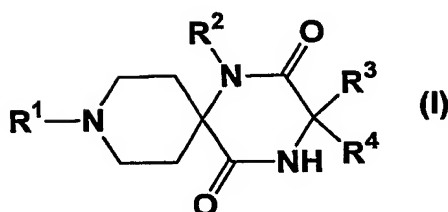
トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体およびそれらを有効成分とする  
薬剤

5

技術分野

本発明は、

(1) 一般式 (I)



10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩、および

(2) 一般式 (I) で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患、免疫疾患、ヒト免疫不全ウィルス感染、アレルギー疾患、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫  
15 症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療剤に関する。

背景技術

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合  
20 性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。

5 従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NKT細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

10  
15

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 $\beta$ 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない (J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999))。

20

MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (P. acnes+LPS) において、抗TARC抗体は、血

25



中ALT量の上昇、および肝臓中TNF $\alpha$ 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403  
5 (1999))。

MCP-1とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770 (1997))。

10 このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

ヒト免疫不全ウイルス（以下、HIVと略する。）感染によって引き起こ  
15 される後天性免疫不全症候群（エイズ（AIDS）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な  
20 免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（１）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、（２）  
25 免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

H I Vは、免疫系の中枢を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD 4を利用することは、1985年より知られている (Cell, 52, 631 (1985))。CD 4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD 4分子のみではH I Vの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、H I Vが細胞に感染する際にかかわるCD 4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

- 10 1996年になって、CD 4分子以外のH I V感染にかかわる因子としてフージン (Fusin) という細胞膜蛋白が同定された (Science, 272, 872 (1996))。この Fusin 分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1 : SDF-1 と略する。) の受容体 (すなわち、CXCR 4である) であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性 (X 4)
- 15 H I Vの感染を特異的に抑制することも証明された (Nature, 382, 829 (1996), Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF-1がH I Vより先にCXCR 4に結合することによって、H I Vが細胞に感染するための足掛かりを奪い、H I Vの感染が阻害されたと考えられる。

- また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、
- 20 MIP-1 $\beta$ の受容体であるCCR 5も、マクロファージ指向性 (R 5) H I Vが感染する際に利用されることが発見された (Science, 272, 1955 (1996))。

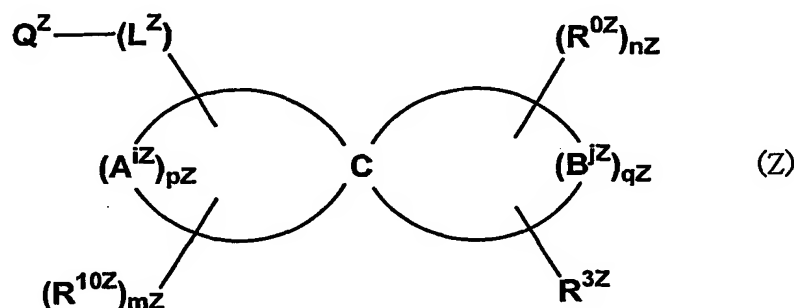
従って、H I VとCXCR 4やCCR 5を奪い合うことのできるもの、あるいはH I Vウイルスに結合し、そのウイルスがCXCR 4やCCR 5に結合できない状態にさせるものは、H I V感染阻害剤となり得るはずである。

- 25 また当初、H I V感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR 4のアンタゴニストであることが示された例もある (Nature Medicine, 4, 72

(1998))。

以上から、ケモカイン／ケモカイン受容体は、炎症、免疫疾患またはH I  
V感染に深く関与していると考えられる。例えば、各種炎症性疾患（喘息、  
腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸  
5 炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多  
発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウイルス感染（後天性免疫不全症候群等）、  
アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペ  
ルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害、急性呼吸  
10 窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等に関与している  
と考えられる。

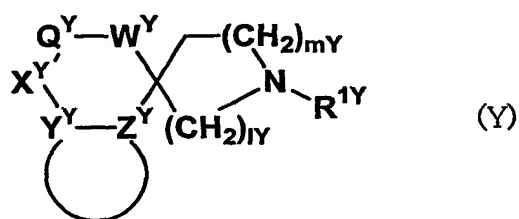
一般式 (Z)



(式中、 $A^{iZ}$ および $B^{jZ}$ はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から  
選ばれ（ただし、 $A^{iZ}$ の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ少なくと  
15 も1個の $B^{jZ}$ は炭素である。）； $A^{iZ}$ および $B^{jZ}$ によって形成されるスピロ  
二環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく、 $pZ$ および  
 $qZ$ はそれぞれ別個に2から6までの数であり、 $mZ$ は0から $pZ$ までの数  
であり、 $R^{10Z}$ は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アル  
キル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞ  
20 れ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、 $nZ$ は0から $qZ$ までの数であり、  
 $R^{0Z}$ は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アル

ケニル、アルキニル、シクロアルキル、=O、=S等からそれぞれ別個に選  
 ばれる非干渉性置換基であり、 $-(L^2)-$ は結合であるか、または炭素、窒  
 素、硫黄および酸素から選ばれる1個から10個の原子からなる二価の置換  
 もしくは非置換鎖であり、 $Q^2$ は1個または2個以上の塩基性ラジカルを含む  
 5 塩基性基であり、かつ $R^{32}$ は1個または2個以上の酸性ラジカルを含む酸性基  
 である。)で示される化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の報告がある  
 (WO97/11940号公報参照。)

また、一般式(Y)



10 (式中、 $m^Y$ または $l^Y$ は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4または  
 5を表わし、 $R^{1Y}$ は、水素原子、C1~8アルキル基、C2~8アルケニル  
 基、C2~8アルキニル基等を表わし、 $W^Y$ は、単結合、C1~3アルキル基、  
 オキソ等で置換したC1~3アルキル基等を表わし、 $Q^Y$ は、 $-NR^2-$ 、 $-$   
 $O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-SO_2-$ を表わし、 $X^Y$ は、単結合、C  
 15 1~3アルキル基、オキソ等で置換したC1~3アルキル基等を表わし、 $Y^Y$   
 $-Z^Y$ 環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリールを表わす。ただし、各記号  
 の定義は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がケモカイン受  
 容体モジュレーターとして有用である旨の報告がある(WO98/25605号公報参  
 照。)

20 一方、トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級  
 アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩が、ケモカ  
 イン/ケモカイン受容体(CCR)の作用を制御することにより、各種炎症

性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性  
気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、  
肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の  
抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴う  
5 ショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌  
転移、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療として有用であるこ  
とが報告されている（WO01/40227 号参照。）。

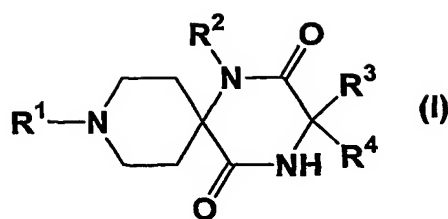
WO01/40227 号公報記載の、トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体化  
合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの  
10 非毒性塩は、CCRの作用を制御することにより各種疾患の予防および治療  
剤として大変有用な化合物であるが、それらの代謝安定性、肝および全身ク  
リアランス、生物学的利用率、あるいはCCR受容体に対するアフィニティ  
ーに関して改良の余地があった。そこで、臨床応用において医薬品の肝およ  
び全身クリアランス、生物学的利用率、あるいはCCR受容体に対するアフ  
15 ニティを改善することは、医療の見地、経済的な見地の両面で非常に意  
義が高いため、そのような化合物を提供することが望まれていた。

#### 発明の開示

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式（I）  
20 で示される本発明化合物がこの目的にかなうことを見出し、本発明を完成し  
た。本発明化合物は、WO01/40227 号公報記載の化合物と比較して、代謝安定  
性、肝および全身クリアランス、生物学的利用率、あるいはCCR受容体に  
対するアフィニティが向上した化合物である。

本発明は、

25 1. 一般式（I）



(式中、 $R^1$ は、(1) 環1、または(2) 下記 (a)~(i) : (a)  $-OR^5$ 、(b)  $-COR^6$ 、(c)  $-NR^7R^8$ 、(d)  $-CONR^9R^{10}$ 、(e)  $-NR^{11}COR^{12}$ 、(f)  $-NR^{13}SO_2R^{14}$ 、(g) 環1、(h)  $=NR^{15}$ 、および(i)  $=NOR^{16}$ から選択され

る1~3個の置換基で置換されたC1~8アルキル、C2~4アルケニルまたはC2~4アルキニルを表わし、 $R^5 \sim R^{13}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、(1) 水素原子、(2) C1~8アルキル、(3) C2~8アルケニル、(4) C2~8アルキニル、(5) 環1、または(6) 環1および-O-環1から選択される1~5個の置換基で置換されたC1~8アルキル、C2~8アルケニルまたはC2~8アルキニルを表わし、

$R^{14}$ は、C1~4アルキルまたは環1を表わし、

環1は、(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2) 1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

環1は、(1) C1~8アルキル、(2) C2~8アルケニル、(3) C2~8アルキニル、(4) ハロゲン原子、(5) シアノ、(6) 環2、(7)  $-OR^{17}$ 、(8)  $-SR^{18}$ 、(9)  $-NR^{19}R^{20}$ 、(10)  $-COR^{21}$ 、(11)  $-COOR^{22}$ 、(12)  $-CONR^{23}R^{24}$ 、(13)  $-NR^{25}COR^{26}$ 、(14)  $-SO_2NR^{27}R^{28}$ 、(15)  $-NR^{29}SO_2R^{30}$ 、(16)  $-N(SO_2R^{31})_2$ 、(17) オキシ、および(18) 下記 (a)~(e) : (a) ハロゲン原子、(b) 環2、(c)  $-OR^{32}$ 、(d)  $-NR^{33}COR^{34}$ 、および(e)  $=NO$

$R^{35}$ から選択される1～5個の置換基で置換されたC1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニルから選択される1～5個の置換基で置換されてもよく、 $R^{17} \sim R^{29}$ および $R^{32} \sim R^{35}$ は、(1) 水素原子、

(2) C1～8アルキル、(3) C2～8アルケニル、(4) C2～8アルキニル、(5) 環2、または(6) 下記(a)～(f)：(a)環2、(b)  $-OR^{36}$ 、(c)  $-COOR^{37}$ 、(d)  $-NR^{38}R^{39}$ 、(e)ハロゲン原子、および(f)  $=NR^{40}$ から  
5 選択される1～3個の置換基で置換されたC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニルを表わし、

$R^{30}$ および $R^{31}$ は、C1～4アルキルを表わし、

10  $R^{36} \sim R^{40}$ は、水素原子または水酸基で置換されていてもよいC1～4アルキルを表わし、

環2は、(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環  
15 または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

環2は、(1) C1～8アルキル、(2) ハロゲン原子、(3)  $-OCF_3$ 、(4) シアノ、(5) 環3、(6)  $-OR^{41}$ 、(7)  $-NR^{42}R^{43}$ 、(8)  $-COR^{44}$ 、(9)  $-COOR^{45}$ 、(10)  $-CONR^{46}R^{47}$ 、(11)  $-NR^{48}COR^{49}$ 、(12)  $-SO_2NR^{50}R^{51}$ 、(13)  $-NR^{52}SO_2R^{53}$ 、および(14)  $-C(NH_2)=NR^{54}$ から選択される1～5個の置換基  
20 で置換されてもよく、

$R^{41} \sim R^{52}$ および $R^{54}$ は、(1) 水素原子、(2) C1～8アルキル、(3) C2～8アルケニル、(4) C2～8アルキニル、(5) 環3、(6)  $-OR^{55}$ 、または(7) 下記(a)～(d)：(a)環3、(b)  $-OR^{56}$ 、(c)  $-COOR^{57}$ 、  
25 および(d)  $-NR^{58}R^{59}$ から選択される1～3個の置換基で置換されたC1

～8アルキル、C 2～8アルケニルまたはC 2～8アルキニルを表わし、

R<sup>53</sup>は、C 1～8アルキルを表わし、

R<sup>55</sup>～R<sup>59</sup>は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わし、

環3は、(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～8の単環式炭

5 素環アリール、または(2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子およ  
び/または1～2個の硫黄原子を含む、一部または全部が飽和されていても  
よい3～8員の単環式ヘテロ環アリールを表わし、

環3は、1～3個の=Oまたは=Sによって置換されていてもよく、

10 R<sup>2</sup>は、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル、(3)C 2～8アルケニ  
ル、(4)C 2～8アルキニル、(5)環4、または(6)下記(a)～(i)：(a)  
水素原子、(b)－OR<sup>60</sup>、(c)－NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>、(d)－CONR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>、(e)－NR<sup>65</sup>  
COR<sup>66</sup>、(f)－NR<sup>67</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>68</sup>、(g)NR<sup>69</sup>COOR<sup>70</sup>、(h)環4、およ  
び(i)シアノから選択される1～5個の置換基で置換されたC 1～8アルキル、  
C 2～8アルケニル、またはC 2～8アルキニルを表わし、

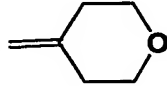
15 R<sup>60</sup>～R<sup>67</sup>およびR<sup>69</sup>は、水素原子、C 1～8アルキル、C 2～8アルケニ  
ル、またはC 2～8アルキニルを表わし、

R<sup>68</sup>およびR<sup>70</sup>は、C 1～4アルキル、C 2～4アルケニル、またはC 2～  
4アルキニルを表わし、

環4は、フェニル、ピリジニル、またはC 3～8シクロアルキルを表わし、

20 環4は、1～5個のC 1～4アルキルによって置換されていてもよく、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒になってC 3～8シクロ  
アルキルを表わすか、それぞれ独立して(1)水素原子、(2)C 1～8ア  
ルキル、(3)C 2～8アルケニル、(4)C 2～8アルキニル、(5)下

記(a)～(c)：(a)環5、(b)水酸基、および(c)  から選択される1

25 ～5個の置換基で置換されたC 1～8アルキル、C 2～8アルケニルまたは



C 2～8アルキニルを表わし、

環5は、(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

環5は、1～5個の $-OR^{71}$ 、C 1～4アルキル、またはオキソによって置換されていてもよく、

$R^{71}$ は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。) )

10 で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩、

2. 化合物が、

15 (1) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (2) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) フェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

(3) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-2-エチルブチル) - 9-(4-(4-(2-メトキシエチルアミノカルボニル) - 2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

25 (4) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-

2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン、

(5) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロ  
キシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-  
5 (ピロリジン-1-イル) カルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニル  
メチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(6) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロ  
キシ-2-エチルブチル) -9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホ  
ニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
10 5] ウンデカン、

(7) (3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)  
-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) フ  
ェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(8) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロ  
15 キシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-  
(2-メチルプロピル) カルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル)  
-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(9) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロ  
キシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-  
20 (2-メチルプロピル) カルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ) フェ  
ニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(10) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(2-(4-メチルアミノカル  
ボニルフェノキシ) エチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン  
25 デカン、

(11) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド

ロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (5 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ペンチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

5 (12) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (13) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロヘキセン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (14) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(15) (3 R) - 1 - ペンチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカンからなる群から選ばれる前記 1 記載の化合物、

20 3. 化合物が、

(1) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

25 (2) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メ

トキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン、

(3) (3 R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1 R) -1-ヒドロ  
キシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-メチルアミノカルボ

5 ニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン、

(4) (3 R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1 R) -1-ヒドロ  
キシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2-メ  
トキシフェニルメチル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

10 5] ウンデカン、

(5) (3 R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1 R) -1-ヒドロ  
キシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-(N, N, -ジメチ  
ルアミノカルボニル) -2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1,  
4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (6) (3 R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1 R) -1-ヒドロ  
キシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2-エ  
トキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

(7) (3 R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1 R) -1-ヒドロ  
20 キシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2, 6  
-ジメチルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

(8) (3 R) -1-ペンチル-2, 5-ジオキソ-3-((1 R) -1-ヒドロ  
キシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2-  
25 メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

- (9) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 5 (10) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 10 (11) (3 R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 15 (12) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 20 (13) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 25 (14) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - エトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (15) (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4

ーシクロプロピルメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェ  
ニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

5 (16) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4  
-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェニルメチル) フェニルメチル)  
-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (17) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4  
-イソプロピルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチ  
ル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(18) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4  
-(2-メチルプロピル) アミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フ  
ェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (19) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4  
-(2, 2-ジメチルプロピルアミノカルボニル) -2-メトキシフェノキ  
シ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (20) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4  
-イソプロピルカルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4,  
9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(21) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4  
25 -(2-メチルプロピル) カルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル)  
-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(22) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イソプロピルカルボニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(23) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(24) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - エトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(25) (3R) - 1 - (2 - ブチニル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(26) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニル) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(27) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニル) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカンからなる群から選ばれる前記1記載の化合物、

4.  $R^1$  が  $-COR^6$ 、 $=NR^{15}$  または  $=NOR^{16}$  ( $R^6$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  は、前記1と同じ意味を表わす。) で置換された C 1 ~ 8 アルキル、C 2

～4アルケニルまたはC<sub>2</sub>～4アルキニルである前記1記載の化合物、

5. R<sup>1</sup>における環1の置換基のうち少なくともひとつが-COR<sup>21</sup>、オキソ、または=NOR<sup>35</sup> (R<sup>21</sup>およびR<sup>35</sup>は前記1と同じ意味を表わす。)である前記1記載の化合物、

5 6. R<sup>1</sup>における環2の置換基のうち少なくともひとつが-COR<sup>44</sup>または-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>54</sup> (R<sup>44</sup>およびR<sup>54</sup>は前記1と同じ意味を表わす。)である前記1記載の化合物、

7. R<sup>1</sup>における環3の置換基のうち少なくともひとつが=Oまたは=Sである前記1記載の化合物、

10 8. 前記1に記載の一般式(I)で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩を有効成分として含有する医薬組成物、

9. 前記1に記載の一般式(I)で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩を有効成分として含有するケモカイン/ケモカイン受容体の作用の制御剤、

15 10. ケモカイン/ケモカイン受容体の作用の制御剤がCCR5拮抗剤である前記9記載の剤、

11. 前記1に記載の一般式(I)で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患、免疫疾患、ヒト免疫不全ウィルス感染、アレルギー疾患、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移の予防および/または治療剤、

20 12. 前記1記載の化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCCR5を拮抗する方法、および

25 13. CCR5拮抗剤を製造するための、請求の範囲1記載の化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩の使用に関する。



## 詳細な説明

本明細書中、C 1～4アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

- 5 本明細書中、C 1～8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～4アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異性体である。

- 10 本明細書中、C 2～8アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～4アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル基およびそれらの異性体である。

- 15 本明細書中、C 2～8アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 3～8シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

- 20 本明細書中、環 1、環 2、または環 5 によって表わされる一部または全部が飽和されていてもよい C 3～15 の単環、二環または三環式炭素環アリー
- ルとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテ
- 25 トラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、

シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒ  
ドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロイ  
ンデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタ  
レン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェ  
5 ニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテ  
ン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4.  
4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビシ  
クロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、  
ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エ  
10 ン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター2  
-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

本明細書中、環1、環2または環5によって表わされる1~4個の窒素原  
子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択される  
ヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単  
15 環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、1~4個の窒素原子、1~  
2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原  
子を含む、3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、  
ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリ  
ジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、  
20 ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、  
イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾ  
ール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チ  
アジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、イ  
ンドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラ  
25 ン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダ  
ゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテ

リジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

- 10      また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、
- 15      ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロ
- 20      ジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、
- 25      パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー

ル (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール  
(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール  
(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒド  
5 ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、  
ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、  
テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサ  
ゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド  
ロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾー  
ル、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、  
10 テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、  
ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ  
ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア  
ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソイ  
ンドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソ  
15 ベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、  
パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロ  
イソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、  
ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロ  
イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒ  
20 ドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒド  
ロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジ  
ヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、  
ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジ  
ヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベン  
25 ゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピ  
ラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサ

ゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

本明細書中、環3によって表わされる一部または全部が飽和されていてもよいC3～8の単環式炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

本明細書中、環3によって表わされる1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～8員の単環式ヘテロ環アリアルルのうち、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式ヘテロ環アリアルルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チ

アゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。

また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個  
5 の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3  
～8員の単環ヘテロ環アリアルとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾ  
リン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリア  
ゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒド  
ロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペ  
10 ラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミ  
ジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジ  
ン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒ  
ドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒド  
ロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジ  
15 ヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロ  
チオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒド  
ロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、  
テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾ  
ール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオ  
20 キサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、  
テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロ  
チアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピ  
ン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド  
ロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、  
25 パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、  
ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

本発明において、 $R^1$ 基、 $R^2$ 基、 $R^3$ 基、 $R^4$ 基が表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。

$R^1$ 基のうち、環1で置換されたC1～8アルキル、C2～4アルケニルまたはC2～4アルキニルが特に好ましい。

- 5  $R^2$ 基のうち、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、 $-OR^{60}$ で置換されたC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC2～6アルキニル、またはベンジルが特に好ましい。

- 10  $R^3$ 基および $R^4$ 基のうち、一方は水素原子であり、他方は水酸基および／または環5で置換されたC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC2～6アルキニルが特に好ましい。

また、特に実施例に記載された化合物が好ましい。さらに、好ましくは、

- (1) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン、
- 15 (2) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン、
- 20 (3) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン、
- 25 (4) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニル - 2 - クロロフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザス

ピロ [5. 5] ウンデカン、

- (5) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン
- (6) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 10 (7) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (N, N, - ジメチルアミノカルボニル) - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (8) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - エトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 15 (9) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 20 (10) (3R) - 1 - ペンチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 25 (11) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒド



ロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシ  
フェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン、

5 (12) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-  
シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-  
1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (13) (3R)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒ  
ドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-ジメチルアミノ  
カルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-ト  
リアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(14) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-  
メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
15 5] ウンデカン、

(15) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-  
メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

20 (16) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-  
エトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

(17) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
25 ロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(2-メトキシエチルアミ  
ノカルボニル)-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9

ートリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(18) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェ  
5 ニルメチル) -1, 4, 9-ートリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(19) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェニルメチル) フェニルメチル)  
-1, 4, 9-ートリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (20) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-イソプロピルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル)  
-1, 4, 9-ートリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(21) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-  
15 (2-メチルプロピル) アミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-ートリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(22) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-  
20 (2, 2-ジメチルプロピルアミノカルボニル) -2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-ートリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(23) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ  
-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-ートリアザスピ  
25 ロ [5. 5] ウンデカン、

(24) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド

ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

5 (25) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (26) (3S)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(27) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-メチルプロピル)カルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (28) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-イソプロピルカルボニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (29) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-メチルプロピル)カルボニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

25 (30) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-イソプロピルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

- (31) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) カルボニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 5 (32) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 10 (33) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (5 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ペンチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 15 (34) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 20 (35) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロヘキセン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 25 (36) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (37) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カ

ルボキシ-2-エトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリ  
アザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(38) (3R) -1-(2-ブチル)-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)  
-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-メチル  
5 アミノカルボニルフェノキシ) ブチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

(39) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(1-(4-(4-メチルアミ  
ノカルボニルフェノキシ) フェニル) エチル) -1, 4, 9-トリアザスピ  
10 ロ [5. 5] ウンデカン、

(40) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R) -1-ヒド  
ロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-メチルスルホニル  
アミノフェノキシ) ブチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン  
デカン、

(41) (3R) -1-ペンチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R) -1-ヒ  
15 ドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-メチルアミノカ  
ルボニルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

(42) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R) -1-ヒド  
20 ロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(1-(4-(4-カルボキシ  
フェノキシ) フェニル) エチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカンまたはその塩が挙げられる。

さらに好ましくは、

(1) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R) -1-ヒドロ  
25 キシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-シクロプロピルメチ  
ルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザ

スピロ [5. 5] ウンデカン、

(2) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン、

(3) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (4) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン、

15 (5) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-(N, N, -ジメチルアミノカルボニル) -2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (6) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2-エトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン、

(7) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2, 6-ジメチルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

25 5] ウンデカン、

(8) (3R) -1-ペンチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒド

ロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-  
メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

5 (9) (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロ  
キシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフ  
ェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウン  
デカン、

10 (10) (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4  
-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-  
1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン、

15 (11) (3R)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-ジメチルアミノ  
カルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-ト  
リアザスピロ [5.5] ウンデカン、

(12) (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-  
メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

20 (13) (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-  
メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

25 (14) (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒド  
ロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-  
エトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン、

(15) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(16) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (17) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イソプロピルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (18) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) アミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (19) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2, 2 - ジメチルプロピルアミノカルボニル) - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(20) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イソプロピルカルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(21) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒド



ロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-メチルプロピル)カルボニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

5 (22) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-イソプロピルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (23) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (24) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-エトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(25) (3R)-1-(2-ブチニル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (26) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニル)エチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、




25 (27) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニル)エチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]

ウンデカン、またはその塩が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のもの

- 5 および分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、
- 10 ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、 は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

- 15  は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。

塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

- 塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノ
- 20
- 25 メタン、リジン、アルギニン、N-メチルーD-グルカミン等）の塩が挙げられる。

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物またはその塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはその塩が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の四級アンモニウム塩とは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、 $R^0$ 基によって四級化されたものを表わす。

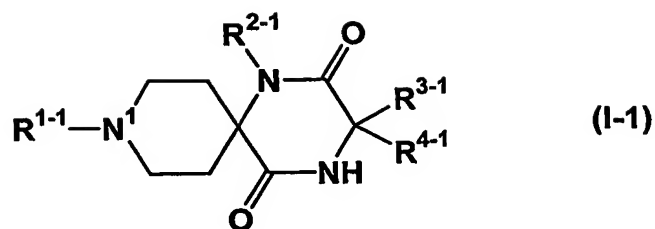
$R^0$ 基は、C 1～8 アルキル基、フェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わす。

一般式 (I) で示される化合物のN-オキシドとは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

## 20 [本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法により製造することができる。

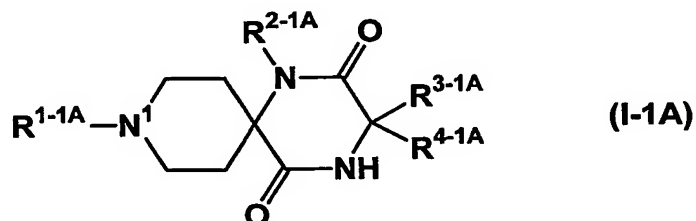
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、窒素原子が四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさない化合物、すなわち一般式 (I-1)



(式中、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ と同じ意味を表わし、 $N^1$ は、窒素原子を表わす。ただし、いずれの窒素原子も四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさないものとする。)

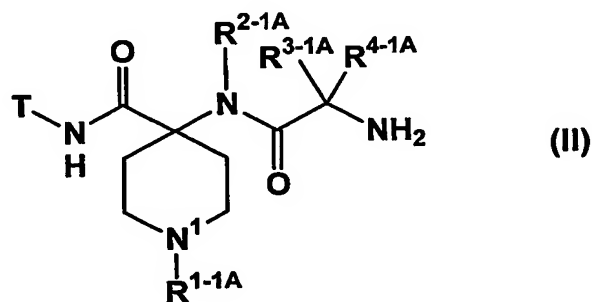
5    で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (I-1) のうち、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ 基のいずれもカルボキシル基、水酸基、アミノ基、またはチオール基を含有する基を表わさない化合物、すなわち、一般式 (I-1A)



10   (式中、 $R^{1-1A}$ 、 $R^{2-1A}$ 、 $R^{3-1A}$ 、 $R^{4-1A}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、いずれもカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (II)



(式中、Tは、C 1～4アルキル基、C 5～6の単環式炭素環、またはC 5～6の単環式炭素環または1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員環の単環複素環によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 5 示される化合物を環化反応に付すことにより製造することができる。

この環化方法は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、トルエン等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）を用いるか、酸（酢酸、トリフルオロ酢酸等）を用いるか、または用いないで60～120℃に加熱することにより行なわれる。この反応は、T基の切

- 10 断と同時に環化される反応である。

また、この環化反応は、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>基が水酸基を含有する基を表わす化合物においても行なうことができる。

また、この環化反応は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、またはR<sup>4</sup>基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物についても行なうことができる。

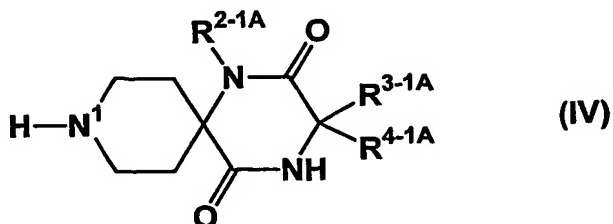
- 15 また必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行なってもよい。

また、一般式（I-1A）で示される化合物は、一般式（III）



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)、

- 20 示される化合物と一般式（IV）



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)、  
 で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

5 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

10 また、この還元的アミノ化反応は、 $R^1$ 基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物においても行なうことができる。

また、この還元的アミノ化反応は、 $R^3$ または $R^4$ 基が水酸基を含有する基を表わす化合物においても行なうことができる。

さらに、一般式（I-1A）で示される化合物は、一般式（V）



15 (式中、Xはハロゲン原子またはメシル酸エステルを表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)

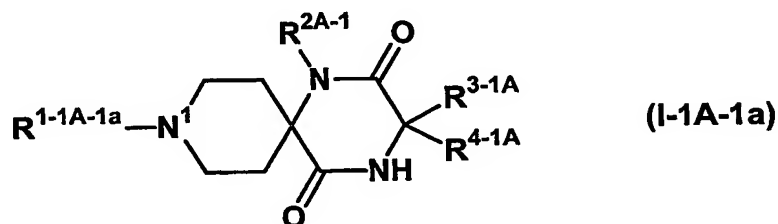
で示される化合物と一般式（IV）で示される化合物を反応に付すことにより製造することができる。

20 この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド等）中、アルカリ（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）およびヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム存在下、100～150℃の温度で行なわれる。

また、この反応は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ 基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物についても行なうことができる。

25 一般式（I-1A）のうち、 $R^{1-1A}$ が、環1を表わし、かつC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1～2個

の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わさない化合物、すなわち一般式 (I-1A-1a)



- 5 (式中、 $R^{1-1A-1a}$ は、環1を表わし、かつC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わさない。他の記号は前記と同じ意味を表わす。)
- 10 で示される化合物は、一般式 (VI)

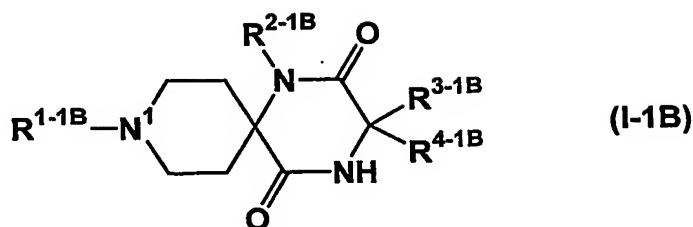


(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより、製造することができる。

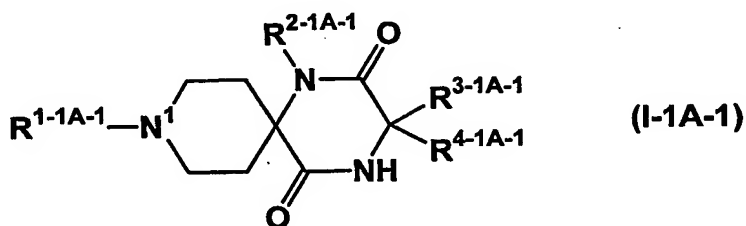
- 15 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等) 中、還元剤 (水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等) の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。
- 20 一般式 (I-1) のうち、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 基の少なくとも1つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす

化合物、すなわち、一般式 (I-1B)



- (式中、 $R^{1-1B}$ 、 $R^{2-1B}$ 、 $R^{3-1B}$ 、 $R^{4-1B}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

- で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-1A) のうち、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ の少なくとも1つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-1A-1)



- (式中、 $R^{1-1A-1}$ 、 $R^{2-1A-1}$ 、 $R^{3-1A-1}$ 、 $R^{4-1A-1}$ は、 $R^{1-1}$ 、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{4-1}$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等



が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

- 10 アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチルー1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

- 20 カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- 25 (1) アルカリ加水分解、  
(2) 酸性条件下における脱保護反応、

- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

5      これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～100℃の温度で行なわれる。

10      (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素/酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

20      (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テト

ラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

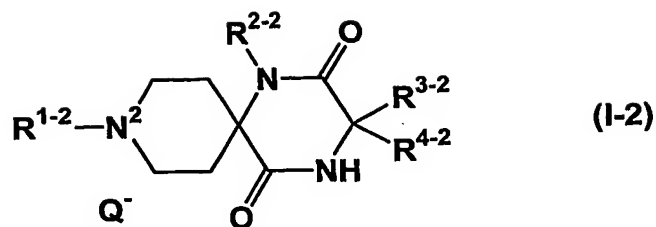
(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液) 中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等) および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等) の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等) の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン) ロジウム(I) 等) を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

一般式(I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物、すなわち一般式(I-2)



(式中、 $R^{1-2}$ 、 $R^{2-2}$ 、 $R^{3-2}$ 、 $R^{4-2}$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ と同じ意味を表わし、 $N^2$ は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わすものとし、 $Q$ は、ハロゲン原子を表わすものとする。)

で示される化合物は、一般式 (I-1) で示される化合物を一般式 (VI)

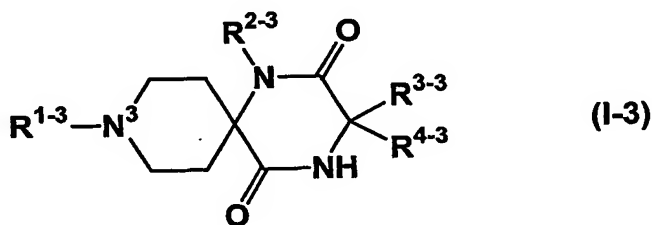


(式中、 $R^0$ は、C 1～4アルキル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、 $Q$ は、ハロゲン原子を表わす。)

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0～40℃の温度で行なわれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物、すなわち一般式 (I-3)

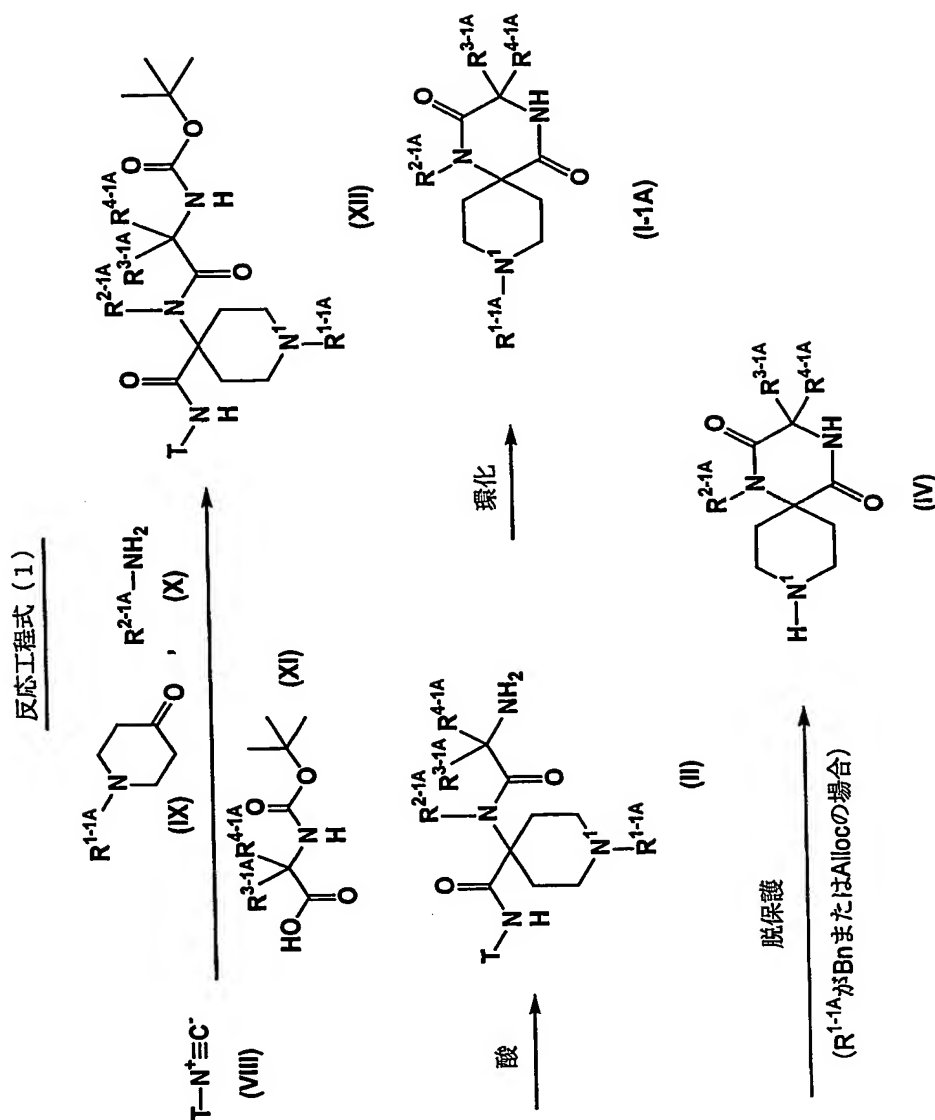


(式中、 $R^{1-3}$ 、 $R^{2-3}$ 、 $R^{3-3}$ 、 $R^{4-3}$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ と同じ意味を表わし、 $N^3$ は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わすものとする。)

で示される化合物は、一般式 (I-1) で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキシソ（ポタシウムパーオキシモノスルフェートの商品名）、過マンガン酸カリウム、クロム酸等）の存在下、20～60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

- 10 一般式 (II) および一般式 (IV) で示される化合物は、次に示す反応工程式 1 によって製造することができる。



前記反応工程式中、各反応はそれぞれ公知の方法によって行なわれる。また、前記反応工程式において、出発物質として用いる一般式 (VIII)、一般式 (IX)、一般式 (X) および一般式 (XI) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチ

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体が公知である

一般式（I）で示される本発明化合物の効果は、以下の実験によって証明された。以下に実験方法を示すが、これに限定されるものではない。

15      <本発明化合物の薬理作用>

ヒト胎盤 cDNA は、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCR プライマーである hCCR5XbaI-F1: 5' -AGCTAGTCTAGATCCGTTCCCTACAAGAACTCTCC-3' (配列番号 1) および hCCR5XbaI-R1: 5' -AGCTAGTCTAGAGTGCACAACTCTGACTGGGTCACCA-3' (配列番号 2) は、GenBank U54994 の配列に基き設計した。

ヒト胎盤cDNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応(95℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分]×35回)を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素 XbaI で切

断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌 DH5a に形質転換した。このプラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を調製し、DNA配列を確認した。

## (2) CHO細胞の培養

- 5 CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U/ml)、ストレプトマイシン (50 mg/ml) 含有) を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にブラストサイジン (5 mg/ml) を添加し、培養した。

## (3) CHO細胞への形質導入

- 10 DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を CHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 mg/ml のブラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

(4) RANTES と CCR5 の結合 (RANTES の Ca イオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

- 15 樹立したヒト CCR5 安定過剰発現 CHO 細胞 (CCR5/CHO 細胞) を、Ham's F-12 培地および FBS (10%) に懸濁し、96穴プレートに  $3.0 \times 10^6$  細胞/穴となるように巻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12 培地 (Fura-2AM (5  $\mu$ M)、Probenecid (2.5mM) および HEPES (20 mM; pH7.4) 含有) を 80  $\mu$ l/穴添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES (20 mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を 100  $\mu$ l/穴添加した。この Fura-2AM を取り込んだ CCR5/CHO 細胞に対して、試験化合物を添加後
- 20 3分経過時に、1×Hanks/HEPES (20 mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒト RANTES (PeproTech) を、最終濃度 10 nM 添加した。ヒト
- 25 RANTES によって誘導される細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度の一過性上昇を、96穴用 Ca<sup>2+</sup>検出器 (浜松ホトニクス社製) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%)



を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

$E_c$  : RANTES による  $Ca^{2+}$  一過性上昇の測定値

$E_a$  : 試験化合物を添加した時の RANTES による  $Ca^{2+}$  一過性上昇の測定値

- 5     その結果、本発明化合物は、 $10 \mu M$  で 50 % 以上の阻害を示した。例えば、実施例 3 (179) で製造した化合物は、 $IC_{50}$  値が  $0.01 \mu M$  であった。

<本発明化合物の薬物動態>

#### (5) 肝ミクロソーム中安定性試験

- 10     リン酸緩衝溶液 (2g/L KCl, 2g/L  $KH_2PO_4$ , 80g/L NaCl, 11.5g/L  $Na_2HPO_4$ ) ( $50 \mu L$ )、50 mM 塩化マグネシウム ( $63 \mu L$ )、10 mM EDTA ( $63 \mu L$ )、20 mg/mL 肝ミクロソーム ( $30 \mu L$ )、蒸留水 ( $328 \mu L$ ) の混合溶液に 1 mM (50 % アセトニトリル溶液) の本発明化合物を  $6 \mu L$  添加し、 $37^\circ C$  で 3 分間ブレインキュベーションした。20 mM NADPH または蒸留水を  $60 \mu L$  添加し反応を開始した。 $37^\circ C$  でインキュベーションしながら、0、5、10、15、30 分に反応液を  $100 \mu L$  ずつ取り、アセトニトリル (3 mL) および  $10 \mu g/mL$  内部標準液 (ノニルパラベン-50 % アセトニトリル溶液) ( $50 \mu L$ ) が入った溶液中に加え、反応を停止させた。攪拌後、3,000rpm で 10 分間遠心した。上清を別の試験管に移し、遠心濃縮機にて乾燥させた。乾燥物に 10 mM SDS (0.1 % TFA-50 % アセトニトリル溶液) を  $100 \mu L$  添加し、攪拌後、HPLC にて未変化体濃度の測定を行なった。

- 25     HPLC のデータは、化合物と内部標準 (ノニルパラベン) のピーク面積をコンピュータにて自動計算させた。化合物面積を内部標準の面積で割り、補正を行なった。0 分の値を 100 % として各時間での未変化体の残存率を計算した。時間を横軸、未変化体残存率の対数を縦軸にしてグラフ化して直

線近似を行い、傾きを計算した。得られた傾きより下記の計算式を用いて、半減期を計算した。

$$\text{半減期}(t_{1/2}) = 0.693 / (-2.303 \times \text{傾き})$$

5 本発明化合物は、WO01/40227 号記載の化合物と比較して代謝安定性が向上した。

(6) 血漿中タンパク結合率測定

血漿 990  $\mu$ L に化合物溶液 (1 mg/mL - 50% アセトニトリル溶液) を 10  $\mu$ L 加えた。50  $\mu$ L ( $n=2$ ) を取り、アセトニトリル (3 mL) および 10  $\mu$ g/mL 内部標準液 (ノニルパラベン - 50% アセトニトリル溶液) (50  $\mu$ L) が入った溶液中に加えた。残りの化合物を添加した血漿を 100,000rpm、10 $^{\circ}$ C で 3 時間超遠心を行なった。上清より 50  $\mu$ L ( $n=2$ ) を取り、アセトニトリル (3 mL) および 10  $\mu$ g/mL 内部標準液 (ノニルパラベン - 50% アセトニトリル溶液) (50  $\mu$ L) が入った溶液中に加えた。それぞれのアセトニトリル溶液を攪拌後、3,000rpm で 10 分間遠心した。上清を別の試験管に移し、遠心濃縮機にて乾燥させた。乾燥物に 10 mM SDS (0.1% TFA - 50% アセトニトリル溶液) を 100  $\mu$ L 添加し、攪拌後、HPLC にて化合物濃度の測定を行なった。

15 HPLC のデータは、化合物と内部標準 (ノニルパラベン) のピーク面積をコンピュータにて自動計算させた。化合物面積を内部標準の面積で割り、補正を行なった。それぞれのデータより、下記の計算式を用いて蛋白結合率を計算した。

$$\text{蛋白結合率}(\%) = (1 - (\text{遠心上清の補正值}) / (\text{遠心前の補正值})) \times 100$$

さらに、(5) (6) の実験で得た結果より、下記の計算式を用いて肝クリアランスと肝利用率を計算した (Dispersion model : J Pharm Pharmacol 1986 ,

38(3), 177-81、Biopharm. Drug Dispos., 1996, 17, 273-310 参照)。

$$F_h = \frac{4a}{(1+a)^2 \exp\{(a-1)/2D_N\} - (1-a)^2 \exp\{-(a+1)/2D_N\}}$$

$$CL_h = Q_h (1 - F_h)$$

$$a = (1 + 4 R_N \cdot D_N)^{1/2}$$

$$R_N = (f_u / R_B) \cdot CL_{int} / Q_h$$

$$CL_{int} = K_e / (\text{mg MS protein/mL}) \cdot (\text{mg MS protein/g liver}) \cdot (\text{g liver/kg})$$

$$K_e = 0.693 / t_{1/2}$$

$CL_h$  : 肝クリアランス

$Q_h$  : 肝血流量

10  $F_h$  : 肝利用率

$D_N$  : dispersion number

$f_u$  : 血漿中非結合型分率 (1 - 蛋白結合率)

$R_B$  : 血液対血漿中濃度比

$CL_{int}$  : 代謝固有クリアランス

15 本発明化合物は、WO01/40227 号記載の化合物と比較して肝クリアランスおよび肝利用率が改善した。

(7) ラット静脈内投与時化合物全身クリアランスおよび血漿中濃度測定

Crj : CD(SD)IGS 系雄性ラット (8 ~ 9 週齢) を用いて、本発明化合物 (溶媒は 30 % HP-β CD/dH<sub>2</sub>O) を静脈内投与した。投与後 2、10、30、60、120、240 分に頸静脈より約 400 μL ずつヘパリン加採血を行なった。採取した血液を遠心分離 (12,000rpm、3 分間、4℃) し、得られた血漿中の未変化体濃度を HPLC にて分析した。本発明化合物のクリアランス

( $CL$ ) 値および血中濃度一時間曲線下面積 ( $AUC$  (i.v.)、μg · min / mL) は市販のソフトウェア (Winnonln) を用いて推定した。

25 本発明化合物は、WO01/40227 号記載の化合物と比較して全身クリアランス

が改善した。

(8) ラット経口投与化合物血漿中濃度測定

- Crj: CD(SD)IGS 系雄性ラット (8~9 週齢) を用いて、本発明化合物 (溶媒は 1% D K エステル) を経口投与した。投与後 15、30、60、120、  
5 240、360 分に頸静脈より約 400  $\mu$  L ずつヘパリン加採血を行なった。採取した血液を遠心分離 (12,000rpm、3 分間、4℃) し、得られた血漿中の未変化体濃度を HPLC にて分析した。本発明化合物の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC (p.o.)、 $\mu$ g $\cdot$ min/mL) は市販のソフトウェア (Winnonln) を用いて推定した。
- 10 さらに、(7) (8) の実験で得た結果より、下記の計算式を用いて生物学的利用率 (BA) を計算した。

$$\text{生物学的利用率(BA)} = [\text{AUC(p.o.)} / \text{AUC(i.v.)}] \times 100$$

ただし、(7)、(8) で投与した本発明化合物の濃度が異なる場合、濃度を補正して BA を計算した。

- 15 本発明化合物は、WO01/40227 号記載の化合物と比較して生物学的利用率が向上した。

[毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

20

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式 (I) で示される本発明化合物は、ケモカイン/ケモカイン受容体の作用を制御するので、各種炎症性  
25 疾患 (喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、

潰瘍性大腸炎等)、免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等)、ヒト免疫不全ウィルス感染(後天性免疫不全症候群等)、アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、虚血再灌流傷害、  
5 急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および/または治療に有用である。

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

10 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、  
15 持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用  
20 液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は  
25 そのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポ

リビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性

物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

5      スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

10      本発明の一般式 (I) で表される化合物、その四級アンモニウム塩、その N-オキシドまたはその塩は、他の薬剤、例えば、H I V 感染の予防および／または治療剤（特に、A I D S の予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、H I V 感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

15      本発明の一般式 (I) で表される化合物、その四級アンモニウム塩、その N-オキシドまたはそれらの塩は、他の H I V 感染の予防および／または治療剤（特に、A I D S の予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得した H I V-1 に対して感染阻害作用を有する。従って、他の H I V 感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなった H I V 感染者に対しても用  
20      いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染している H I V-1 株が耐性を獲得した H I V 感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

25      本発明は一般式 (I) で表わされる化合物、その四級アンモニウム塩、その N-オキシドまたはそれらの塩と H I V 感染を阻害しない薬物を組み合わせてなり、単剤よりも H I V 感染の予防および／または治療効果が増強されたものを含む。

本発明の一般式 (I) で表される化合物、その四級アンモニウム塩、その N-オキシドまたはその塩と組み合わせて用いられる他の HIV 感染の予防および/または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤 (例えば、CCR 2 拮抗剤、CCR 3 拮抗剤、CCR 4 拮抗剤、CCR 5 拮抗剤、CXCR 4 拮抗剤等)、フュージョン阻害剤、HIV-1 の表面抗原に対する抗体、HIV-1 のワクチン等が挙げられる。

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、(1) 核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン (商品名: レトロビル)、ジダノシン (商品名: ヴァイデックス)、ザルシタビン (商品名: ハイビッド)、スタブジン (商品名: ゼリット)、ラミブジン (商品名: エピビル)、アバカビル (商品名: ザイアジェン)、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン (商品名: コビラシル)、PMPA (商品名: テノフォビル) 等、(2) 非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン (商品名: ビラミューン)、デラビルジン (商品名: レスクリプター)、エファビレンツ (商品名: サスティバ、ストックリン)、カブラヴィリン (AG1549) 等が挙げられる。

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル (商品名: クリキシバン)、リトナビル (商品名: ノービア)、ネルフィナビル (商品名: ビラセプト)、サキナビル (商品名: インビラーゼ、フォートベース)、アンプリナビル (商品名: エジネラーゼ)、ロピナビル (商品名: カレトラ)、ティプラナビル等が挙げられる。

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC 等が挙げ



げられる。

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 $\alpha$ 、Met-SDF-1 $\beta$ 等が挙げられる。

5 ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

CCR2拮抗剤としては、具体的には、WO99/07351号、WO99/40913号、WO00/46195号、WO00/46196号、WO00/46197号、WO00/46198号、WO00/46199号、WO00/69432号、WO00/69815号、またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

10 CCR3拮抗剤としては、具体的には、DE19837386号、WO99/55324号、WO99/55330号、WO00/04003号、WO00/27800号、WO00/27835号、WO00/27843号、WO00/29377号、WO00/31032号、WO00/31033号、WO00/34278号、WO00/35449号、WO00/35451号、WO00/35452号、WO00/35453号、WO00/35454号、WO00/35876号、WO00/35877号、WO00/41685号、WO00/51607号、  
15 WO00/51608号、WO00/51609号、WO00/51610号、WO00/53172号、WO00/53600号、WO00/58305号、WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、WO00/59503号、WO00/62814号、WO00/73327号、またはWO01/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

CCR5拮抗剤としては、具体的には、WO99/17773号、WO99/32100号、  
20 WO00/06085号、WO00/06146号、WO00/10965号、WO00/06153号、WO00/21916号、WO00/37455号、EP1013276号、WO00/38680号、WO00/39125号、WO00/40239号、WO00/42045号、WO00/53175号、WO00/42852号、WO00/66551号、WO00/66558号、WO00/66559号、WO00/66141号、WO00/68203号、特開 2000-309598号、WO00/51607号、WO00/51608号、WO00/51609号、  
25 WO00/51610号、WO00/56729号、WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、WO00/59503号、WO00/76933号、WO98/25605号、WO99/04794号、

WO99/38514 号、または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000) に記載された化合物等が挙げられる。

C X C R 4 拮抗剤としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120、または WO00/66112 号に記載された化合物等が挙げられる。

- 5     フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249 等が挙げられる。

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 10    代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1 回 200mg、1 日 3 回；

300mg 錠剤、1 回 300mg、1 日 2 回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1 回 125～200mg、1 日 2 回；

- 15    ザルシタビン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1 回 0.75mg、1 日 3 回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1 回 30～40mg、1 日 2 回；

ラミブジン：150mg 錠剤、1 回 150mg、1 日 2 回；

アバカビル：300mg 錠剤、1 回 300mg、1 日 2 回；

ネビラピン：200mg 錠剤、1 回 200mg、14 日間 1 日 1 回、その後 1 日 2 回；

- 20    デラビルジン：100mg 錠剤、1 回 400mg、1 日 3 回；

エファビレンツ：50～200mg カプセル、1 回 600mg、1 日 1 回；

インジナビル：200～400 カプセル、1 回 800mg、1 日 3 回；

リトナビル：100mg カプセル、1 回 600mg、1 日 2 回；

ネルフィナビル：250mg 錠剤、1 回 750mg、1 日 3 回；

- 25    サキナビル：200mg カプセル、1 回 1,200mg、1 日 3 回；

アンブレナビル：50～150mg 錠剤、1 回 1,200mg、1 日 2 回。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 5      クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRデータは特に記載しない限り<sup>1</sup>H-NMRのデータである。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

- 10     化合物の命名はIUPAC命名法に準じて命名した。

参考例1：

- 1-ベンジル-4-(2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノカルボニル)-4-(N-ブチル-N-((2R, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパノイル)アミノ)ピペリジン
- 15

ベンジルピペリドン(49.4g)のメタノール溶液(1L)に、(2R, 3R)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシプロパン酸(75g)、*n*-ブチルアミン(258mL)を加えた。

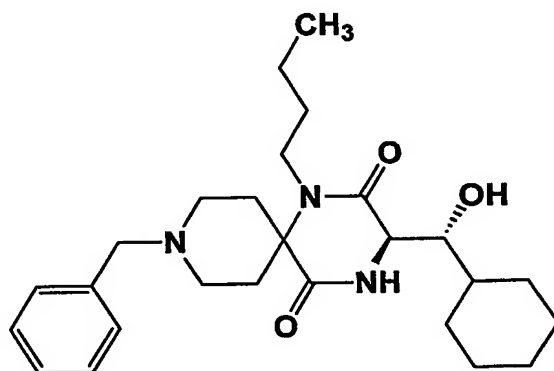
室温で数分撹拌した後、2-(モルホリン-4-イル)エチルイソシアニド

- 20     (36mL)を加えた。反応混合物を50℃で一晩撹拌した。反応混合物に室温で濃塩酸(261mL)を加え、さらに50℃で加熱し撹拌した。反応混合物を濃縮し、水(500mL)、酢酸エチル(1L)を加え、炭酸ナトリウム粉末を加え、抽出した。さらに、水層を酢酸エチル(2L)にて抽出した。すべての有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、
- 25     濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(151g：残留溶媒を含む)を得た。この生成物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)。

実施例 1 :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - フェニルメチル - 1, 4, 9 - トリ  
アザスピロ [5. 5] ウンデカン



参考例 1 で製造した化合物 (151 g) のトルエン溶液 (1 L) に、酢酸  
(71.6 mL) を加えた。70℃で1時間加熱撹拌した。室温に戻した後、酢酸  
10 エチル (1.5 L) で希釈し、水 (200 mL) で有機層を2回洗浄した。有機  
層を飽和重曹水 (800 mL) で中和した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (10  
3 g) を得た。また、通常の方法により、相当する酸付加物塩に変換した。

フリー体 :

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51-7.24, 4.13, 3.88, 3.60-2.95, 2.42-2.11, 2.10-1.56,  
1.54-1.08, 1.08-0.79。

塩酸塩 :

TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;  
20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.47, 4.35, 4.15, 3.99, 3.74, 3.55-3.42, 3.33-3.20,

2.54-2.35, 2.12-1.90, 1.80-1.65, 1.44-1.15, 1.01-0.87。

メタンスルホン酸塩：

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム：メタノール＝10：1) ；

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51-7.22, 4.36, 4.14, 4.00, 3.76, 3.59-3.38, 3.30-3.03, 2.70,

5 2.54-1.83, 1.82-1.56, 1.53-1.08, 1.06-0.77。

参考例 2：

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

10 ウンデカン・塩酸塩

20%水酸化パラジウム炭素 (20 g, wet) に、実施例 1 で製造した化合物 (102.5 g) のエタノール溶液 (1 L) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、50℃で3時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過した。ろ液に氷冷下 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (83 g) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ブタノール：酢酸：水＝4：2：1) ；

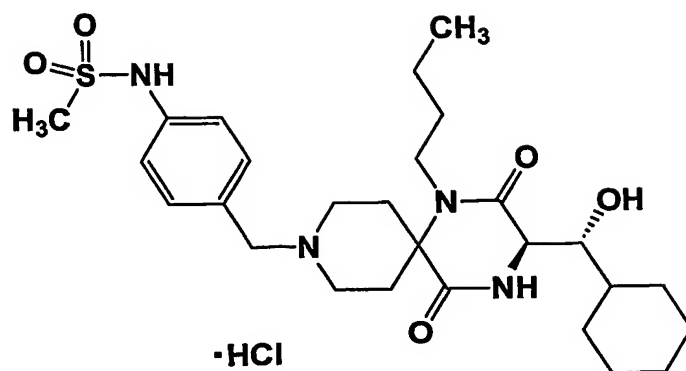
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.16, 3.95, 3.70, 3.52, 3.37, 3.28, 3.22-3.13, 2.46-1.93, 1.80-1.64, 1.48-1.15, 1.02-0.87。

比旋光度 :  $[\alpha]_D -37.5$  (c 1.04、メタノール、18℃) 。

20

実施例 2：

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



参考例 2 で製造した化合物 (100 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (3 mL) に、酢酸 (16  $\mu$ L) (またはトリエチルアミン (40  $\mu$ L)) を加えた。反応混合物に N-(4-ホルミルフェニル) メタンスルホンアミド (56 mg) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (82 mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1) によって精製し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (72 mg) を得た。

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (塩化メチレン：メタノール＝5：1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.34, 4.32, 4.15, 3.99, 3.74, 3.54-3.42, 3.33-3.16, 3.01, 2.49-2.24, 2.14-1.91, 1.80-1.60, 1.40-1.15, 1.00-0.87。

実施例 2 (1) ～実施例 2 (165) :

- 15 N-(4-ホルミルフェニル) メタンスルホンアミドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 2 (1) :

- 20 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキ

シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－カルボキシフェノキシ）  
フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.05, 7.61, 7.19, 7.08, 4.38, 4.17, 4.02, 3.78, 3.60-3.40,  
3.30-3.10, 2.56-1.86, 1.82-1.60, 1.52-1.16, 1.06-0.82, 0.97。

実施例 2 (2) :

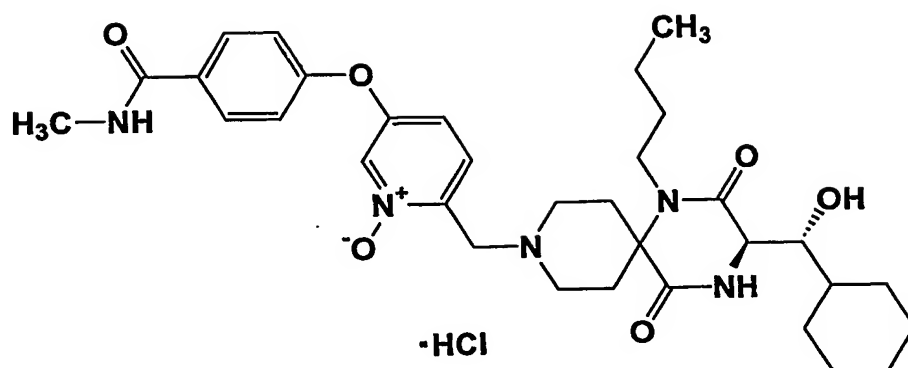
10 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（５－（４－メチルアミノカルボニ  
ルフェノキシ）ピリジン－２－イルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ  
〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.51, 7.89, 7.66, 7.60, 7.16, 4.52, 4.16, 4.11, 3.85, 3.61-3.50,  
3.33-3.20, 2.92, 2.62-2.35, 2.16-1.91, 1.78-1.65, 1.45-1.15, 1.05-0.86, 0.97。

実施例 2 (3) :

20 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（５－（４－メチルアミノカルボニ  
ルフェノキシ－１－オキシド）ピリジン－２－イルメチル）－１，４，９－  
トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.31, 7.93, 7.75, 7.25, 7.24, 4.58, 4.16, 4.13, 3.87, 3.52-3.48, 3.30-3.19, 2.92, 2.51-2.30, 2.16-1.92, 1.80-1.62, 1.45-1.18, 1.05-0.88, 0.96.

5

実施例 2 (4) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリア

10 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.83, 7.04, 6.87, 4.49, 4.20, 4.17, 3.96, 3.62-3.42, 3.38-3.10, 2.91, 2.62-1.58, 2.47, 1.54-0.80, 0.95.

15

実施例 2 (5) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (5 - (4 - メトキシフェニルメチルアミノカルボニル) ピリジン - 2 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.12, 8.33, 7.70, 7.29, 6.88, 4.61, 4.52, 4.16, 4.10, 3.85, 3.76,



3.61-3.50, 3.30-3.26, 2.62-2.42, 2.13, 2.04-1.92, 1.81-1.61, 1.50-1.15, 1.00-0.86, 0.97。

実施例 2 (6) :

5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - メチルピリジン - 5 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.09, 8.76, 8.01, 4.58, 4.15, 4.07, 3.82, 3.62-3.48, 3.36, 3.28, 2.83, 2.75-2.42, 2.13-1.91, 1.80-1.63, 1.45-1.15, 1.00-0.87。

実施例 2 (7) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - クロロピリジン - 5 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.58, 8.10, 7.59, 4.43, 4.15, 4.01, 3.77, 3.56-3.45, 3.33-3.19, 2.59-2.35, 2.14-1.92, 1.80-1.62, 1.45-1.15, 1.00-0.87。

20 実施例 2 (8) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - アミノピリジン - 5 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.17-8.14, 7.07, 4.30, 4.15, 3.97, 3.74, 3.60-3.45, 3.37-3.26, 2.70-2.40, 2.13-1.91, 1.80-1.60, 1.45-1.10, 1.02-0.87, 0.95。

## 実施例 2 (9) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - メトキシフェニルメチル) -

5 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47, 7.02, 4.28, 4.15, 3.96, 3.82, 3.70, 3.58-3.36, 3.30-3.10, 2.56-2.20, 2.18-1.86, 1.82-1.56, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

## 10 実施例 2 (10) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - メチルフェニルメチル) - 1,

4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42, 7.31, 4.30, 4.14, 3.98, 3.70, 3.60-3.08, 2.56-2.20, 2.37, 2.18-1.84, 1.82-1.58, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

## 実施例 2 (11) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - ヒドロキシフェニルメチル)

20 - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.35, 6.87, 4.24, 4.15, 3.96, 3.68, 3.58-3.36, 3.30-3.06, 2.54-1.82, 1.80-1.58, 1.48-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

25

## 実施例 2 (12) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - カルボキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.13, 7.67, 4.44, 4.15, 4.02, 3.78, 3.62-3.40, 3.38-3.02, 2.56-1.84, 1.82-1.56, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (13) :

10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.81, 7.63, 4.40, 4.15, 4.00, 3.76, 3.60-3.38, 3.36-3.18, 3.27, 2.70-2.38, 2.16-1.84, 1.82-1.56, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.94。

実施例 2 (14) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) スルホニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.91-7.84, 4.47, 4.15, 4.02, 3.78, 3.58-3.40, 3.30-3.18, 2.71, 2.64-2.36, 2.18-1.84, 1.82-1.56, 1.52-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (15) :

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=10:1);  
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.47, 7.05, 4.28, 4.14, 4.08, 3.96, 3.87, 3.70, 3.58-3.36, 3.30-3.08, 2.58-2.20, 2.18-1.84, 1.82-1.58, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例2(16):

- 10 (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(ピリジン-3-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩  
TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=10:1);  
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 9.24, 8.97-8.89, 8.16, 4.63, 4.15, 4.04, 3.84, 3.66-3.18,  
15 2.84-2.38, 2.20-1.84, 1.82-1.56, 1.52-1.06, 1.04-0.80, 0.94。

実施例2(17):

- (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(ピリジン-2-イルメチル)-1,  
20 4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩  
TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール=10:1);  
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.81, 8.20, 7.84, 7.72, 4.62, 4.16, 4.14, 3.86, 3.66-3.42,  
3.40-3.20, 2.72-2.26, 2.20-1.86, 1.84-1.58, 1.56-1.06, 1.04-0.80, 0.96。

25 実施例2(18):

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ

シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－クロロフェニルメチル）－１，  
４， ９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.44 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58, 7.50, 4.35, 4.14, 3.98, 3.74, 3.58-3.36, 3.30-3.12,  
2.58-2.22, 2.20-1.84, 1.82-1.56, 1.52-1.06, 1.04-0.78, 0.95。

実施例 2 (19) :

(3R)－１－ブチル－２， ５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－シアノフェニルメチル）－１，  
４， ９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.43 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87, 7.79, 4.45, 4.15, 4.02, 3.78, 3.60-3.36, 3.30-3.16,  
2.60-2.24, 2.18-1.82, 1.80-1.56, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (20) :

(3R)－１－ブチル－２， ５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－シクロヘキシルメチル－１， ４， ９  
－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.28 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.16, 3.96, 3.78-3.40, 3.38-3.20, 3.00, 2.64-2.26, 2.20-1.60,  
1.58-0.80, 0.97。

実施例 2 (21) :

(3R)－１－ブチル－２， ５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（テトラヒドロピラン－４－イルメ  
チル）－１， ４， ９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.16, 4.06-3.86, 3.80-3.40, 3.38-3.16, 3.06, 2.66-2.32, 2.28-1.58, 1.56-1.06, 1.04-0.80, 0.97。

5 実施例 2 (22) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.98, 8.44, 4.70, 4.15, 4.10, 3.84, 3.66-3.16, 2.84-2.36, 2.20-1.84, 1.82-1.56, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (23) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.50, 8.34, 7.06, 4.41, 4.15, 4.11, 4.00, 3.78, 3.60-3.40, 3.38-3.16, 2.66-2.40, 2.18-1.84, 1.82-1.60, 1.52-1.04, 1.04-0.80, 0.94。

20

実施例 2 (24) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - メチルカルボニルアミノピリジン - 5 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

25

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.60, 8.48, 7.73, 4.47, 4.15, 4.02, 3.76, 3.64-3.40, 3.38-3.18, 2.66-2.38, 2.30, 2.18-1.84, 1.82-1.56, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.94。

実施例 2 (25) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - メチルスルホニルアミノピリジン - 5 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.42, 7.99, 7.12, 4.36, 4.15, 4.00, 3.76, 3.60-3.40, 3.38-3.14, 3.30, 2.60-2.24, 2.22-1.84, 1.82-1.58, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (26) :

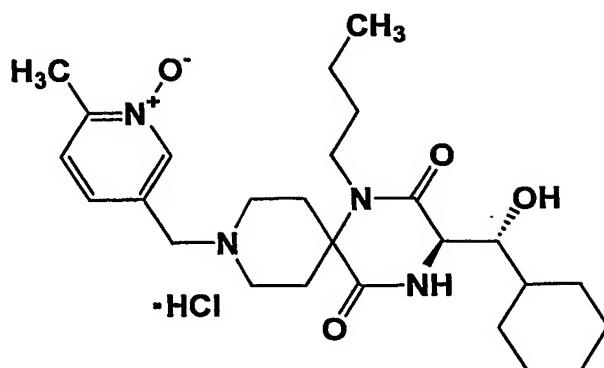
- 15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.92, 7.68, 4.42, 4.15, 4.02, 3.76, 3.58-3.38, 3.32-3.10, 2.92, 2.58-2.24, 2.18-1.84, 1.82-1.56, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (27) :

- 25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - メチル - 1 - オキシドピリジン - 5 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.00, 8.23, 7.89, 4.51, 4.15, 4.04, 3.80, 3.62-3.42, 3.40-3.20, 2.80-2.40, 2.70, 2.20-1.84, 1.82-1.56, 1.52-1.06, 1.04-0.80, 0.94。

5

実施例 2 (28) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 5 - カルボキシピリジン - 2 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.25, 8.44, 7.63, 4.63, 4.20-4.16, 3.94-3.82, 3.64-3.50, 3.30-3.16, 2.61-2.36, 2.24-2.10, 2.06-1.90, 1.82-1.62, 1.52-1.14, 1.12-0.85。

実施例 2 (29) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

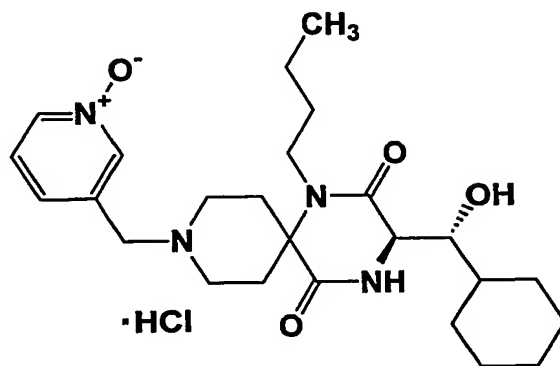
20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.77, 8.29, 8.06, 4.64, 4.15, 4.10, 3.87, 3.55-3.52, 3.33, 3.27, 2.65, 2.54-2.48, 2.15-1.91, 1.76-1.65, 1.45-1.14, 1.00-0.86。



## 実施例 2 (30) :

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-オキシドピリジン-3-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

5

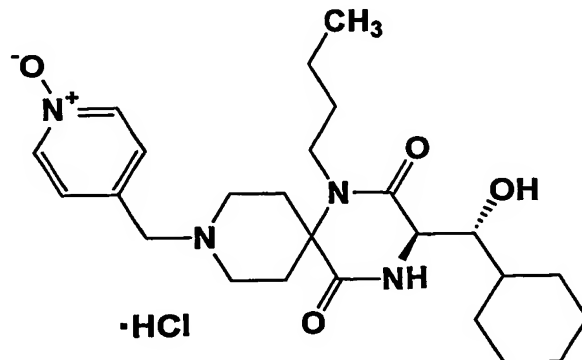


TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.98, 8.70, 8.26, 7.87, 4.53, 4.16, 4.11, 3.82, 3.60-3.49, 3.34, 3.28, 2.61-2.46, 2.15-1.91, 1.75-1.65, 1.39-1.14, 1.00-0.92。

## 10 実施例 2 (31) :

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-オキシドピリジン-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.74, 8.14, 4.55, 4.15, 4.06, 3.82, 3.59-3.47, 3.36, 3.28, 2.73-2.42, 2.13-1.91, 1.75-1.64, 1.40-1.14, 1.00-0.86。

5 実施例 2 (32) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - (N - エチル - N - メチルスルホニルアミノ) フェノキシ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57, 7.41, 7.12, 7.08, 4.34, 4.15, 4.00, 3.76, 3.72, 3.58-3.38, 3.32-3.10, 2.94, 2.58-2.24, 2.20-1.86, 1.84-1.60, 1.52-1.06, 1.11, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (33) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - メチルアミノカルボニルピリジン - 5 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.82, 8.19, 4.51, 4.15, 4.06, 3.80, 3.58-3.40, 3.32-3.08, 2.97, 2.58-2.24, 2.20-1.82, 1.80-1.58, 1.50-1.06, 1.04-0.78, 0.94。

実施例 2 (34) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 5 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニル) ペンチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ

ン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

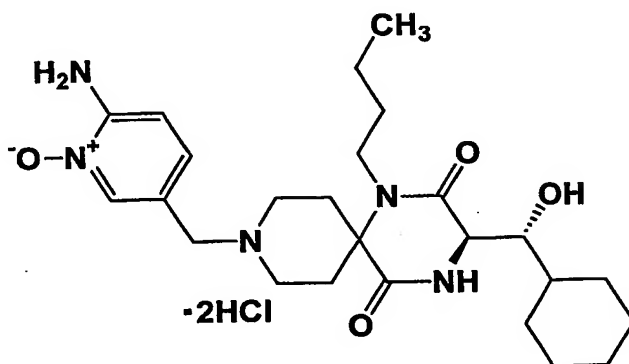
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72, 7.29, 4.16, 3.92, 3.76-3.42, 3.36-3.02, 2.90, 2.78-2.64, 2.58-2.22, 2.20-1.58, 1.56-1.06, 1.04-0.80, 0.97。

5

実施例 2 (35) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - アミノ - 1 - オキシドピリジン - 5 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・

10 2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

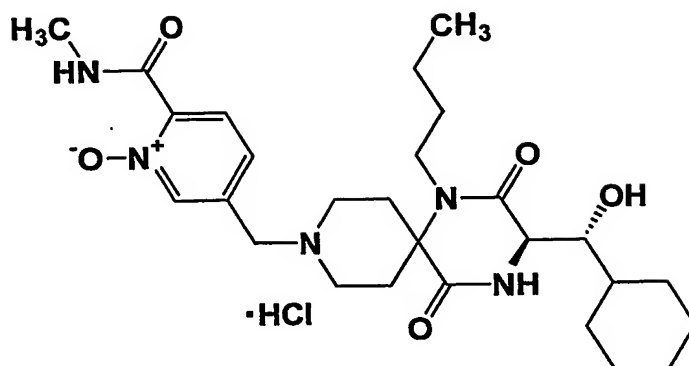
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.53, 8.04, 7.19, 4.31, 4.15, 3.98, 3.76, 3.64-3.42, 3.40-3.20, 2.76-2.30, 2.20-1.84, 1.82-1.58, 1.52-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

15

実施例 2 (36) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - メチルアミノカルボニル - 1 - オキシドピリジン - 5 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

20 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.67, 8.39, 7.85, 4.46, 4.15, 4.06, 3.80, 3.60-3.42, 3.32-3.14, 3.01, 2.60-2.28, 2.20-1.84, 1.82-1.58, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

5

実施例 2 (37) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 5 - ( 4 - カルボキシフェニル ) ペンチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.93, 7.31, 4.16, 3.94, 3.78-3.40, 3.32-3.02, 2.80-2.64, 2.56-2.22, 2.20-1.60, 1.56-1.06, 1.04-0.80, 0.97。

実施例 2 (38) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) シクロヘキシルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.75, 6.96, 4.37, 4.17, 3.98, 3.72, 3.64-3.55, 3.33-3.20, 3.08-3.06, 2.89, 2.60-2.41, 2.24-1.93, 1.80-1.63, 1.57-1.19, 1.00-0.91。

## 実施例 2 (39) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - シクロヘキシルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.42, 7.00, 4.37, 4.27, 4.15, 3.97, 3.71, 3.53-3.40, 3.33-3.15, 2.49-1.95, 1.85-1.18, 1.00-0.87.

## 10 実施例 2 (40) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - ベンジルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45, 7.34, 7.29-7.17, 4.31, 4.14, 4.00, 3.98, 3.73, 3.52-3.41, 3.33-3.14, 2.47-2.20, 2.13-1.91, 1.80-1.63, 1.45-1.15, 1.00-0.87.

## 実施例 2 (41) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - フェニルエテニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76-7.64, 7.62-7.46, 7.42-7.16, 4.36, 4.15, 4.00 3.78, 3.60-3.40, 3.38-3.10, 2.60-1.86, 1.84-1.58, 1.54-1.08, 1.06-0.80, 0.95.

25

## 実施例 2 (42) :

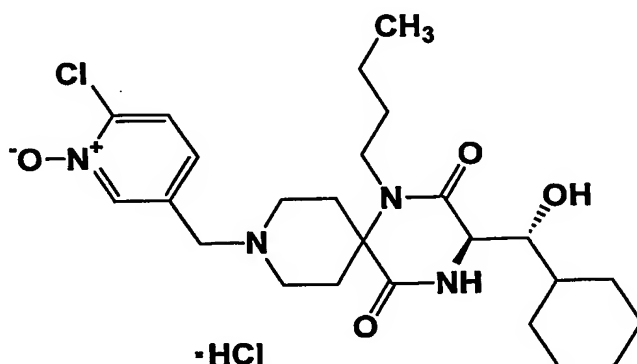
(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 - フェノキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50-6.96, 4.33, 4.15, 4.00, 3.74, 3.58-3.36, 3.30-3.08, 2.54-1.84, 1.82-1.58, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 ( 4 3 ) :

10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 5 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.76, 7.88, 7.78, 4.43, 4.15, 4.04, 3.80, 3.64-3.42, 3.32-3.16, 2.64-2.32, 2.20-1.84, 1.82-1.60, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 ( 4 4 ) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 6 - ( 4 - メチルアミノカルボニ

ルフェノキシ) ヘキシル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76, 6.95, 4.16, 4.05, 3.94, 3.78-3.44, 3.32-3.08, 2.89,

5 2.60-2.24, 2.20-1.08, 1.06-0.80, 0.97。

実施例 2 (45) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(1-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル) ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.92, 7.65, 4.39, 4.15, 3.96, 3.78-3.22, 3.18-2.96, 2.93, 2.80-2.38, 2.36-1.86, 1.82-1.10, 1.06-0.80, 0.96。

15

実施例 2 (46) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(2-(N, N-ジメチルアミノ) エチルアミノカルボニル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

20

TLC : R<sub>f</sub> 0.11 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.00, 7.74, 4.42, 4.14, 4.00, 3.84-3.66, 3.60-3.20, 2.99, 2.64-2.36, 2.18-1.84, 1.82-1.58, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

25

実施例 2 (47) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ

シー 1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (6 - (4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ヘキシル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.17, 6.89, 4.16, 3.97, 3.93, 3.68, 3.60-3.50, 3.35-3.10, 2.87, 2.60-2.30, 2.20-1.10, 1.00-0.80, 0.97。

実施例 2 (48) :

10 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4-エチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.29, 7.06, 7.02, 4.32, 4.15, 3.98, 3.74, 3.58-3.38, 3.30-3.10, 3.08, 2.56-2.20, 2.18-1.84, 1.82-1.58, 1.50-1.06, 1.32, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (49) :

20 (3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9 - (4 - (4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.18, 6.92, 4.07-4.02, 3.83-3.69, 3.61-3.57, 3.45, 3.26-3.20, 2.87, 2.60-2.45, 2.25-1.15, 1.05-0.90, 0.96。

25 実施例 2 (50) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ((1R) - 1-ヒドロキシ



シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－メチルカルボニルアミノフェノキシ）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.49, 7.06-6.96, 4.32, 4.15, 3.95, 3.70, 3.59-3.38, 3.30-3.10, 2.52-2.22, 2.12, 2.12-1.88, 1.80-1.60, 1.48-1.12, 1.03-0.80, 0.95.

実施例 2 (5 1) :

10 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル）－９－（１－ベンジルピペリジーン－４－イルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・２塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.42, 4.33, 4.15, 3.95, 3.78-3.46, 3.46-3.22 3.16-3.00, 2.75, 2.60, 2.42, 2.36-2.15, 2.15-1.86, 1.82-1.50, 1.50-1.05, 1.04-0.80, 0.96.

15

実施例 2 (5 2) :

(3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル）－９－（３－フェニルアミノカルボニルプロピル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.52, 7.35-7.26, 7.10, 4.17, 3.96, 3.71, 3.65-3.48, 3.32-3.12, 2.65, 2.57-2.27, 2.24-1.88, 1.85-1.61, 1.55-1.08, 1.06-0.80, 0.96.

実施例 2 (5 3) :

25 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル）－９－（cis-２－フェノキシメチルシ

クロプロピルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.26, 6.95-6.90, 4.34, 4.16, 3.99, 3.81, 3.74-3.45, 3.34-3.11,  
5 2.51-2.31, 2.17-1.91, 1.77-1.64, 1.50-1.11, 1.00-0.85, 0.98, 0.64。

実施例 2 (54) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (trans - 2 - フェノキシメチル  
10 ルシクロプロピルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.25, 6.94-6.88, 4.18, 4.17, 3.98, 3.85-3.50, 3.34-3.16, 3.02,  
15 2.56-2.25, 2.19-1.90, 1.82-1.65, 1.51-1.15, 1.00-0.87, 0.98, 0.81。

実施例 2 (55) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (5 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニル) ペンチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
20

TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.16, 4.16, 3.92, 3.67, 3.58-3.48, 3.30-3.20, 3.14-3.08, 2.91,  
2.63, 2.52-2.40, 2.41, 2.15-1.90, 1.84-1.62, 1.48-1.15, 1.00-0.85, 0.97。

25 実施例 2 (56) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ

シー 1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2-フェニルエチル) フェ  
ニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.43, 7.29, 7.25-7.19, 7.15-7.12, 4.30, 4.15, 3.98, 3.72,

5 3.55-3.35, 3.30-3.12, 2.98-2.91, 2.50-2.20, 2.14-1.90, 1.80-1.60, 1.45-1.15, 1.00-0.86,  
0.95。

実施例 2 (57) :

10 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ((1R) - 1-ヒドロキ  
シー 1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (3-ジフェニル-2-プロペニル)  
- 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.78 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50-7.42, 7.32, 7.19, 6.27, 4.14, 3.85, 3.84, 3.62-3.45,  
15 3.30-3.15, 2.52-2.25, 2.15-1.91, 1.80-1.62, 1.45-1.16, 0.97, 0.96-0.85。

実施例 2 (58) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ((1R) - 1-ヒドロキ  
シー 1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (N, N-ビス (2-  
エトキシエチル) アミノカルボニル) フェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9-  
20 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.38, 6.98, 4.16, 4.10, 3.97, 3.79-3.32, 3.30-3.12, 2.56-2.39,  
2.31, 2.12, 2.06-1.82, 1.78-1.60, 1.49-1.03, 1.02-0.80, 0.97。

25 実施例 2 (59) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ((1R) - 1-ヒドロキ

シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（３－（１，３－ベンゾジオキソール－４－イル）プロピル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.76-6.68, 5.90, 4.15, 3.91, 3.66, 3.60-3.45, 3.33-3.09, 2.64, 2.49-2.26, 2.15-1.92, 1.80-1.65, 1.40-1.14, 1.00-0.87。

実施例 2 (60) :

10 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－メチルアミノカルボニルフェニルメチル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.73, 7.47, 7.36, 7.31, 4.32, 4.14, 4.07, 3.99, 3.74, 3.52-3.41, 3.25-3.14, 2.89, 2.47-2.24, 2.13-1.91, 1.80-1.65, 1.40-1.15, 1.00-0.86。

実施例 2 (61) :

20 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－カルボキシフェニルメチル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.93, 7.47, 7.37, 7.32, 4.32, 4.14, 4.09, 3.98, 3.74, 3.53-3.36, 3.29-3.13, 2.49-2.24, 2.13-1.91, 1.80-1.65, 1.40-1.18, 1.00-0.91。

実施例 2 (62) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (c i s - 2 - フェニルシクロプロピル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5    T L C : R f 0.68 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.23, 7.08, 7.03-6.96, 4.18, 4.14, 3.90, 3.63, 3.47, 3.33-3.08, 2.60-2.52, 2.43, 2.34, 2.21, 2.11-1.92, 1.84-1.60, 1.54, 1.46, 1.45-1.10, 0.99-0.85, 0.95.

10    実施例 2 (63) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (t r a n s - 2 - フェニルシクロプロピル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 15    T L C : R f 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45, 7.30-7.23, 7.17-7.12, 4.32, 4.15, 3.99, 3.74, 3.53-3.40, 3.30-3.10, 2.51-1.85, 2.20, 1.84-1.60, 1.54-1.45, 1.45-1.18, 0.99-0.83, 0.95.

実施例 2 (64) :

- 20    (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルフェニルスルホンイルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

T L C : R f 0.76 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 25    NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69, 7.41, 7.29, 7.21, 4.24, 4.14, 3.94, 3.69, 3.49, 3.42-3.33, 3.25, 3.17, 2.48-2.18, 2.36, 2.16-1.88, 1.80-1.62, 1.48-1.10, 1.02-0.80, 0.94.

## 実施例 2 (65) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - フェニルイミダゾール - 4 -  
5 イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00-7.95, 7.72-7.65, 4.56, 4.16, 4.08, 3.83, 3.63-3.51, 3.35, 3.27, 2.73-2.51, 2.17-1.92, 1.80-1.65, 1.45-1.14, 1.00-0.85。

10

## 実施例 2 (66) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2, 3 - ジフェニルプロピル ) -  
1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.37-7.24, 7.24-7.10, 7.07-7.03, 4.12, 3.91, 3.75, 3.62-3.35, 3.30-3.18, 3.18-2.95, 2.87, 2.44-1.89, 1.80-1.60, 1.45-1.10, 1.00-0.80。

## 実施例 2 (67) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メトキシカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02, 7.63, 7.16, 7.06, 4.36, 4.15, 3.98, 3.88, 3.74, 3.62-3.37, 3.33-3.15, 2.65-2.28, 2.18-1.84, 1.83-1.55, 1.53-1.07, 1.07-0.77。

## 実施例 2 (68) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルベンジルスルホニルアミノ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48, 7.24, 7.14, 4.40, 4.31, 4.15, 3.98, 3.73, 3.58-3.38, 3.25, 3.19, 2.53-2.38, 2.38-2.22, 2.21, 2.18-1.88, 1.81-1.60, 1.50-1.12, 1.04-0.80, 0.95.

10

## 実施例 2 (69) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

15

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.17, 7.90, 7.87, 7.76, 4.49, 4.16, 4.06, 3.81, 3.61-3.43, 3.30-3.12, 2.62-2.28, 2.20-1.87, 1.84-1.60, 1.55-1.08, 1.08-0.80, 0.95.

## 20 実施例 2 (70) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.95, 7.89, 7.86, 7.77, 4.48, 4.16, 4.06, 3.80, 3.61-3.40,

3.30-3.10, 2.95, 2.60-2.28, 2.19-1.87, 1.84-1.60, 1.54-1.08, 1.05-0.79, 0.95。

実施例 2 (71) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
5 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1,  
3 - チアゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.95, 8.65, 8.34, 4.65, 4.20-4.06, 4.15, 3.94-3.80, 3.66-3.48,  
10 3.38-3.22, 3.26, 2.65, 2.53-2.42, 2.18-1.88, 1.81-1.60, 1.50-1.08, 1.02-0.80, 0.95。

実施例 2 (72) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
15 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール  
ル - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・  
塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04-7.98, 7.86, 7.52-7.46, 4.54, 4.15, 4.12, 3.87, 3.66-3.46,  
20 3.33-3.13, 3.25, 2.60-2.43, 2.35, 2.16, 2.08-1.90, 1.82-1.60, 1.50-1.10, 1.06-0.80,  
0.95。

実施例 2 (73) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
25 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニル)  
フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩



TLC : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.12, 7.83, 7.77, 7.68, 4.43, 4.15, 4.04, 3.78, 3.60-3.42, 3.30-3.10, 3.26, 2.55-2.24, 2.13, 2.08-1.86, 1.82-1.60, 1.50-1.08, 1.02-0.80, 0.95。

5 実施例 2 (74) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルメチルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02, 7.54, 7.47, 7.11, 5.22, 4.28, 4.15, 3.97, 3.71, 3.57-3.37, 3.30-3.08, 2.51-2.18, 2.17-1.87, 1.82-1.58, 1.50-1.09, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (75) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.53, 7.48, 7.10, 5.20, 4.28, 4.14, 3.95, 3.70, 3.59-3.37, 3.30-3.12, 2.91, 2.54-2.20, 2.16-1.86, 1.83-1.59, 1.54-1.12, 1.04-0.80, 0.94。

実施例 2 (76) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( イミダゾール - 1 - イル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2

## 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  9.56, 8.15, 8.00-7.84, 7.81, 4.48, 4.15, 4.03, 3.77, 3.64-3.41, 3.40-3.20, 3.26, 2.72-2.36, 2.16-1.88, 1.80-1.60, 1.48-1.10, 1.02-0.80, 0.95。

5

## 実施例 2 (77) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - (ジベンゾ [b, d] フラン - 2 - イル) メチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.83 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.29, 8.10, 7.72-7.36, 4.53 , 4.15, 4.06, 3.80, 3.60-3.44, 3.34-3.10, 3.26, 2.60-2.22, 2.18-1.88, 1.82-1.60, 1.50-1.06, 1.04-0.88。

## 実施例 2 (78) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) チオフェン - 2 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.88 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58, 7.29, 6.97, 4.59, 4.15, 4.03, 3.82, 3.78, 3.62-3.40, 3.38-3.09, 3.27, 2.58-2.20, 2.20-2.10, 2.08-1.88, 1.80-1.60, 1.48-1.12, 1.02-0.86, 0.96。

## 実施例 2 (79) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル )

フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : Rf 0.80 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.86-7.64, 7.58-7.36, 6.94-6.80, 4.40, 4.15, 4.03, 3.77,  
5 3.58-3.42, 3.38-3.00, 2.56-2.16, 2.16-1.84, 1.82-1.59, 1.50-1.08, 1.08-0.80, 0.94。

実施例 2 (80) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ  
シ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(2-フェニルピリジン-5-イル  
10 メチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

TLC : Rf 0.93 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  9.13, 8.73, 8.35, 8.08-7.90, 7.76-7.60, 4.62, 4.16, 4.10, 3.84,  
3.60-3.26, 3.40-3.20, 3.26, 2.68, 2.58-2.40, 2.18-1.86, 1.82-1.60, 1.48-1.08,  
1.06-0.80, 0.94。

15

実施例 2 (81) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ  
シ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-カルボキシフェノキシ  
メチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
20 カン・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96, 7.60, 7.05, 5.23, 4.37, 4.15, 4.01, 3.75, 3.59-3.39,  
3.30-3.10, 2.56-2.22, 2.17-1.86, 1.85-1.60, 1.52-1.10, 1.05-0.79, 0.94。

25 実施例 2 (82) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ

シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－メチルアミノカルボニ  
ルフェノキシメチル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．

５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 7.59, 7.04, 5.21, 4.37, 4.15, 4.00, 3.75, 3.58-3.39,  
3.30-3.10, 2.89, 2.56-2.24, 2.17-1.86, 1.85-1.60, 1.55-1.12, 1.06-0.80, 0.94。

実施例 2 (83) :

10 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－カルボキシフェニルメ  
チルアミノカルボニル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．

５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04-7.95, 7.72-7.64, 7.45, 4.65, 4.43, 4.15, 4.02, 3.77,  
3.58-3.40, 3.38-3.22, 3.25, 2.54-2.26, 2.18-1.88, 1.82-1.60, 1.48-1.10, 1.04-0.80,  
0.94。

実施例 2 (84) :

20 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（５－メチル－１－フェニルピラゾ  
ール－４－イルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカ  
ン・２塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87, 7.60-7.44, 4.32, 4.16, 4.00, 3.77, 3.62-3.48, 3.38-3.18,  
3.27, 2.60-2.32, 2.39, 2.21-1.90, 1.84-1.64, 1.52-1.10, 1.08-0.80, 0.96。

## 実施例 2 (85) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45-7.42, 7.34, 7.15, 4.31, 4.14, 3.98, 3.97, 3.73, 3.53-3.42, 3.26-3.11, 2.47-1.92, 2.09, 1.80-1.65, 1.45-1.14, 1.00-0.91, 0.94.

## 10 実施例 2 (86) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (5 - (4 - クロロフェニル) フラシ - 2 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.90 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.75, 7.43, 6.90, 6.85, 4.52, 4.15, 4.07, 3.80, 3.60-3.44, 3.38-3.10, 3.25, 2.58-2.44, 2.36, 2.17, 2.08-1.86, 1.82-1.60, 1.50-1.12, 1.08-0.88, 0.95.

## 20 実施例 2 (87) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.93, 7.78, 7.60, 7.43, 4.63, 4.14, 4.13, 3.63, 3.55-3.10, 2.90,

2.41-2.15, 2.04-1.83, 1.80-1.60, 1.48-1.10, 1.02-0.80, 0.95。

実施例 2 (88) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - メチルベンゾイミダゾール -  
2 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2  
塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.79 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.00-7.86, 7.74-7.60, 4.96, 4.23, 4.16, 3.96, 3.76-3.62, 3.56,  
10 3.42-3.20, 3.27, 2.80-2.42, 2.18-1.86, 1.82-1.62, 1.46-1.08, 1.02-0.80, 0.94。

実施例 2 (89) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチル  
15 アミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザス  
ピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86, 7.60, 7.14, 7.08, 4.36, 4.15, 4.00, 3.75, 3.60-3.37, 3.34-  
20 3.12, 2.56-2.24, 2.18-1.86, 1.80-1.60, 1.50-0.80, 0.95, 0.56-0.48, 0.33-0.24。

実施例 2 (90) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - ブチニルアミノ  
カルボニル) フェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
25 [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.86, 7.60, 7.15, 7.07, 4.36, 4.15, 4.08, 3.98, 3.76, 3.60-3.36, 3.34-3.10, 3.26, 2.52-2.24, 2.18-1.88, 1.82-1.62, 1.79, 1.50-1.12, 1.02-0.80, 0.95.

実施例 2 (91) :

5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3 - (4 - カルボキシフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.02, 7.56, 7.41, 7.25, 7.28-7.18, 5.25, 4.30, 4.15, 3.93, 3.71, 3.60-3.14, 2.55-2.25, 2.14-1.87, 1.84-1.60, 1.52-1.08, 1.08-0.80, 0.95.

実施例 2 (92) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.81, 7.54, 7.41, 7.22, 7.18-7.09, 5.23, 4.30, 4.15, 3.94, 3.70, 3.57-3.10, 2.91, 2.52-2.18, 2.14-1.88, 1.84-1.61, 1.52-1.08, 1.08-0.80, 0.95.

実施例 2 (93) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - ジメチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

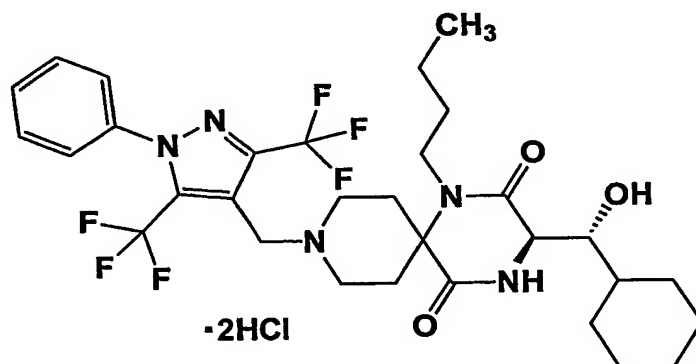
TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60, 7.47, 7.20-7.03, 4.35, 4.15, 3.99, 3.74, 3.60-3.40, 3.26, 3.22, 3.09, 3.04, 2.59-2.26, 2.18-1.86, 1.82-1.62, 1.48-1.08, 1.04-0.80, 0.95.

5 実施例 2 (94) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1 - フェニル - 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.86 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.70-7.50, 4.59, 4.18-, 4.17, 3.90, 3.68-3.40, 3.26, 3.17, 2.60-2.12, 2.08-1.90, 1.82-1.62, 1.50-1.10, 1.02-0.80, 0.96.

15 実施例 2 (95) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;



NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74, 7.68, 7.52, 7.08, 6.99, 4.32, 4.15, 3.99, 3.8 2, 3.73,  
3.58-3.38, 3.26, 3.19, 2.58-2.20, 2.19-1.88, 1.82-1.58, 1.46-1.12, 1.02-0.80, 0.95.

実施例 2 (96) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
- 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - シクロペンチルアミノ  
カルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.81 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.14, 7.06, 4.36, 4.31, 4.15, 4.00, 3.75, 3.56-3.34,  
3.26, 3.20, 2.54-2.24, 2.18-1.88, 1.84-1.50, 1.50-1.10, 1.04-0.80, 0.95.

実施例 2 (97) :

- 15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
- 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3 - (4 - カルボキシフェノキシ  
メチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
カン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.97, 7.68, 7.62-7.50, 7.07, 5.24, 4.38, 4.15, 3.97, 3.74,  
3.56-3.34, 3.26, 3.19, 2.50-2.22, 2.14-1.86, 1.80-1.60, 1.48-1.10, 1.04-0.80, 0.95.

実施例 2 (98) :

- 25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
- 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシメチルアミ  
ノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90, 7.59, 7.16, 7.09, 4.36, 4.16, 4.09, 4.00, 3.76, 3.58-3.40,  
3.26, 3.19, 2.54-2.20, 2.20-1.88, 1.80-1.62, 1.44-1.08, 1.06-0.80, 0.95。

5 実施例 2 (99) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メチルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.97, 7.84, 7.59, 7.05, 6.92, 4.34, 4.15, 3.97, 3.72, 3.60-3.38,  
3.32-3.16, 3.26, 2.61-2.30, 2.28, 2.14-1.86, 1.80-1.58, 1.48-1.10, 1.02-0.80, 0.95。

実施例 2 (100) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.51, 7.45, 7.09, 6.96, 4.31, 4.15, 3.97, 3.82, 3.72,  
3.60-3.34, 3.31-3.10, 2.93, 2.54-2.26, 2.18-1.86, 1.80-1.58, 1.48-1.08, 1.02-0.80,  
0.95。

実施例 2 (101) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - クロ

ロフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]

ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.13, 7.94, 7.64, 7.13-7.08, 4.36, 4.15, 3.98, 3.72, 3.58-3.39,

5 3.32-3.18, 3.26, 2.62-2.28, 2.18-1.86, 1.80-1.56, 1.50-1.08, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (102) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)

10 -3-クロロフェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.85, 7.58, 7.25, 7.01, 4.39, 4.16, 4.02, 3.77, 3.60-3.42, 3.38-3.18, 3.26, 2.62-2.30, 2.19-1.88, 1.82-1.60, 1.52-1.16, 1.04-0.80, 0.96。

15

実施例 2 (103) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(3, 5-ジカルボキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデ

20 カン・塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.42, 7.82, 7.66, 7.15, 4.36, 4.15, 3.98, 3.72, 3.62-3.42, 3.40-3.18, 2.68-2.38, 2.18-1.86, 1.84-1.60, 1.52-1.12, 1.08-0.80, 0.95。

25

実施例 2 (104) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ

シー１－シクロヘキシルメチル)－９－(４－(４－プロモフェニルメチル  
オキシ)フェニルメチル)－１, ４, ９－トリアザスピロ[５. ５]ウンデ  
カン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.47, 7.36, 7.09, 5.10, 4.28, 4.14, 3.96, 3.70, 3.56-3.34,  
3.25, 3.17, 2.52-2.19, 2.18-1.88, 1.82-1.62, 1.48-1.10, 1.06-0.90, 0.95。

実施例 2 (105) :

10 (3R)－１－ブチル－２, ５－ジオキソ－３－((1R)－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル)－９－(４－(４－フルオロフェニルメチ  
ルアミノカルボニル)フェニルメチル)－１, ４, ９－トリアザスピロ[５.  
５]ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96, 7.68, 7.40-7.32, 7.08-6.98, 4.55, 4.42, 4.15, 4.01,  
3.88-3.58, 3.58-3.08, 3.25, 2.52-2.19, 2.18-1.84, 1.83-1.60, 1.50-1.10, 1.04-0.80,  
0.95。

実施例 2 (106) :

20 (3R)－１－ブチル－２, ５－ジオキソ－３－((1R)－１－ヒドロキ  
シー１－シクロヘキシルメチル)－９－(４－(４－メチルアミノカルボニ  
ル－２－メチルフェノキシ)フェニルメチル)－１, ４, ９－トリアザスピ  
ロ[５. ５]ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.78, 7.66, 7.55, 7.03, 6.94, 4.34, 4.15, 3.99, 3.74, 3.59-3.41,  
3.26, 3.18, 2.91, 2.52-2.22, 2.27, 2.20-1.88, 1.83-1.60, 1.50-1.12, 1.06-0.80, 0.95 。

## 実施例 2 (107) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニル - 2 - クロロフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00, 7.78, 7.59, 7.13, 7.08, 4.35, 4.15, 4.00, 3.74, 3.58-3.42, 3.26, 3.21, 2.91, 2.58-2.28, 2.19-1.88, 1.82-1.62, 1.49-1.14, 1.08-0.80, 0.95.

## 10 実施例 2 (108) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ブロモフェニルメチルカルボニルアミノ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69, 7.51-7.46, 7.27, 4.30, 4.14, 3.97, 3.71, 3.67, 3.56-3.41, 3.28-3.15, 2.48-1.65, 1.39-1.15, 1.00-0.87, 0.94.

## 実施例 2 (109) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) - 3 - クロロフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87-7.79, 7.55, 7.21, 7.01, 4.38, 4.16, 4.02, 3.77, 3.60-3.42, 3.26, 3.20, 2.91, 2.59-2.28, 2.20-1.88, 1.83-1.60, 1.51-1.08, 1.06-0.80, 0.96.

## 実施例 2 (1 1 0) :

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (ピリジン - 2 - イルメチル  
5 アミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・2 塩酸塩

T L C : R f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.78, 8.59, 8.10-7.94, 7.78, 4.92, 4.43, 4.15, 4.01, 3.75,  
3.61-3.38, 3.38-3.19, 3.26, 2.60, 2.49-2.38, 2.16-1.87, 1.84-1.58, 1.50-1.08,  
10 1.06-0.80, 0.94。

## 実施例 2 (1 1 1) :

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ)  
15 - 3 - プロモフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン・塩酸塩

T L C : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.99, 7.60, 7.20, 6.99, 4.35, 4.16, 3.98, 3.73, 3.59-3.40,  
3.27, 3.22, 2.60-2.22, 2.08-1.88, 1.83-1.60, 1.50-1.08, 1.04-0.81, 0.95。

20

## 実施例 2 (1 1 2) :

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (1, 2, 4 - トリアゾール  
- 1 - イル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
25 ンデカン・2 塩酸塩

T L C : R f 0.70 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  9.85, 8.63, 8.03, 7.87, 4.46, 4.15, 4.03, 3.78, 3.59-3.38, 3.38-3.20, 3.26, 2.60, 2.50-2.41, 2.16-1.84, 1.82-1.59, 1.50-1.08, 1.06-0.80, 0.94.

実施例 2 (113) :

5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェノキシ ) - 3 - トリフルオロメチルフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.08, 8.04, 7.83, 7.19, 7.12, 4.44, 4.16, 4.03, 3.78, 3.60-3.40, 3.26, 3.20, 2.58-2.26, 2.20-1.88, 1.82-1.60, 1.49-1.12, 1.06-0.80, 0.95.

実施例 2 (114) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1, 3 - ジメチル - 5 - クロロピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.22, 4.15, 4.02, 3.82, 3.75, 3.52-3.48, 3.25, 3.17, 2.52-2.38, 2.38-2.19, 2.32, 2.18-1.84, 1.82-1.60, 1.50-1.10, 1.05-0.80, 0.96.

実施例 2 (115) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - イミノメチル ) アミノカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.17, 7.97, 7.89, 7.74, 4.48, 4.15, 4.03, 3.78, 3.60-3.38 ,  
3.38-3.29, 3.25, 2.63, 2.53-2.38, 2.14-1.83, 1.81-1.55, 1.50-1.07, 1.06-0.80, 0.94。

5 実施例 2 (116) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニルメチル オキシ ) - 3 - メトキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.68 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.43, 7.36, 7.21, 7.04, 5.12, 4.27, 4.15, 3.97, 3.91, 3.71, 3.58-3.34, 3.26, 3.19, 2.52-2.24, 2.16-1.84, 1.84-1.60, 1.50-1.08, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (117) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) - 3 - トリフルオロメチルフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02, 7.89, 7.80, 7.18-7.08, 4.44, 4.16, 4.03, 3.78, 3.58-3.40, 3.26, 3.18, 2.92, 2.54-2.22, 2.20-1.88, 1.80-1.60, 1.49-1.08, 1.02-0.80, 0.95。

実施例 2 (118) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルカルボニルアミノメチル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5.



## 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.60 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.10, 7.93, 7.56, 7.49, 4.62, 4.33, 4.14, 3.97, 3.72, 3.59-3.38, 3.30-3.16, 2.57-2.27, 2.14-1.91, 1.79-1.62, 1.43-1.13, 1.01-0.82, 0.93。

5

## 実施例 2 (119) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニルアミノメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリ

## 10 アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.93, 7.89, 7.53, 7.49, 4.61, 4.34, 4.14, 4.00, 3.73, 3.54-3.38, 3.30-3.05, 2.92, 2.49-1.88, 1.78-1.61, 1.46-1.12, 1.00-0.81, 0.94。

## 15 実施例 2 (120) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(1-(4-カルボキシフェニル) - 2, 5-ジメチルピロール-3-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 20 TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.18, 7.36, 6.09, 4.19, 4.16, 3.95, 3.70, 3.59-3.42, 3.32-3.08, 2.56-2.20, 2.20-1.88, 2.06, 2.02, 1.82-1.60, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.97。

## 実施例 2 (121) :

25 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(2-フルオロ-6-クロロ

フェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50, 7.41, 7.33, 7.16-7.14, 5.23, 4.30, 4.15, 3.97, 3.71,  
5 3.57-3.36, 3.34-3.10, 2.52-2.20, 2.16-1.88, 1.82-1.60, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.95.

実施例 2 (122) :

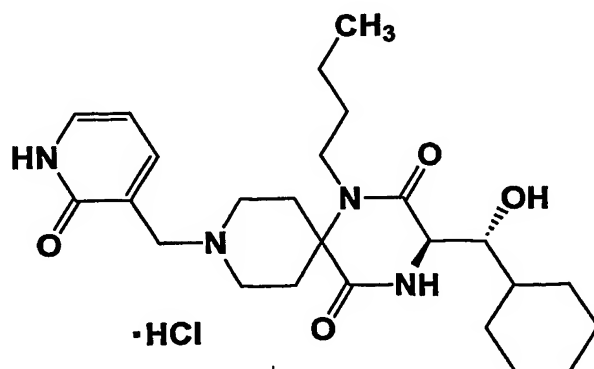
(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3 - (3 - カルボキシフェニル)  
10 フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.33, 8.05, 7.98-7.86, 7.82, 7.65-7.54, 4.46, 4.15, 4.06, 3.80,  
15 3.58-3.38, 3.32-3.10, 2.54-2.24, 2.18-1.88, 1.80-1.58, 1.50-1.08, 1.04-0.80, 0.94.

実施例 2 (123) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピ  
リジン - 3 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
20 カン・塩酸塩



TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85, 7.58, 6.46, 4.23, 4.15, 4.05, 3.78, 3.60-3.42, 3.25, 3.18,  
2.58-2.38, 2.30, 2.18-1.88, 1.82-1.60, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.96。

5 実施例 2 (124) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(1-(4-カルボキシフェニル)-3, 5-ジメチルピラゾール-4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

10 TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.19, 7.62, 4.32, 4.17, 4.04, 3.88-3.46, 3.27, 3.21, 2.60-2.28,  
2.44, 2.39, 2.21-1.61, 1.60-1.08, 1.08-0.80, 0.96。

実施例 2 (125) :

15 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(3-(4-カルボキシフェニル)フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.12, 7.94, 7.86-7.78, 7.64-7.56, 4.45, 4.15, 4.05, 3.80,  
3.60-3.42, 3.26, 3.21, 2.56-2.26, 2.18-1.88, 1.84-1.60, 1.50-1.08, 1.04-0.80, 0.94。

実施例 2 (126) :

25 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-カルボキシ-2, 6-ジメトキシフェノキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ[5.

## 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.44, 7.43, 6.88, 4.29, 4.15, 3.98, 3.80, 3.71, 3.56-3.32, 3.25, 3.13, 2.50-1.88, 1.80-1.60, 1.46-1.08, 1.02-0.79, 0.95。

5

## 実施例 2 (127) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩

10 酸塩

TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.83, 7.60, 7.56, 7.51, 7.19, 7.12, 4.35, 4.16, 4.01, 3.75, 3.55-3.10, 2.50-1.18, 1.10-0.87, 0.95。

## 15 実施例 2 (128) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( ヒドロキシイミノ ) - 1 - アミノメチル ) フェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

20 TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.67, 7.56, 7.12, 7.07, 4.30, 4.15, 3.93, 3.69, 3.51-3.17, 2.46-1.15, 1.00-0.87, 0.95。

## 実施例 2 (129) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 3 - ヒド

ロキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

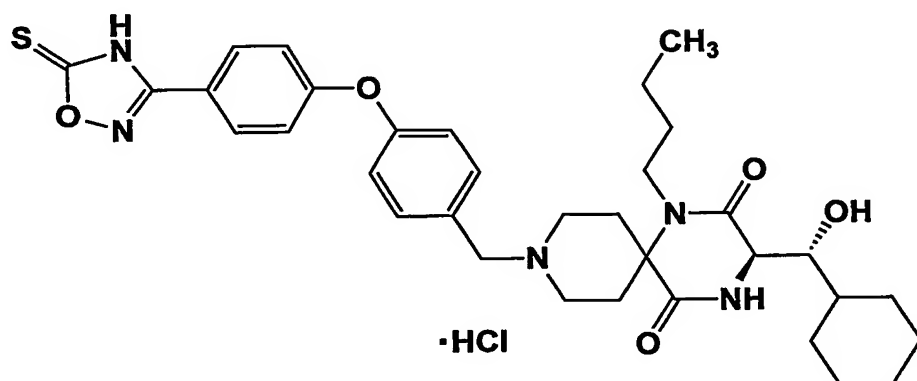
TLC : R<sub>f</sub> 0.80 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.86, 7.63, 7.19, 6.54, 6.44, 4.37, 4.16, 4.01, 3.76, 3.60-3.41,

5 3.26, 3.23, 2.60-2.28, 2.18-1.88, 1.83-1.60, 1.49-1.06, 1.06-0.80, 0.95。

実施例 2 (130) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-(5-チオキソ-4,  
10 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85, 7.64, 7.22-7.16, 4.37, 4.16, 4.01, 3.76, 3.58-3.38, 3.26, 3.22, 2.58-2.26, 2.18-1.84, 1.82-1.58, 1.52-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (131) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-カルボキシフェニルカ  
20 シ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-カルボキシフェニルカ

ルボニルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.15, 8.01, 7.88, 7.58, 4.36, 4.15, 4.01, 3.75, 3.56-3.45, 3.30-  
5 3.17, 2.48-1.14, 1.00-0.87, 0.95。

実施例 2 (1 3 2) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-カルボキシフェニルア  
10 ミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.07, 8.03, 7.85, 7.72, 4.46, 4.16, 4.04, 3.79, 3.55-3.14,  
15 2.51-1.15, 1.00-0.89, 0.95。

実施例 2 (1 3 3) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-カルボキシ-2-メト  
20 キシフェニルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.27, 8.07, 7.74-7.69, 4.47, 4.16, 4.06, 3.99, 3.80, 3.50-3.07,  
2.52-1.92, 1.76-1.18, 1.00-0.90, 0.96。

25 実施例 2 (1 3 4) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ

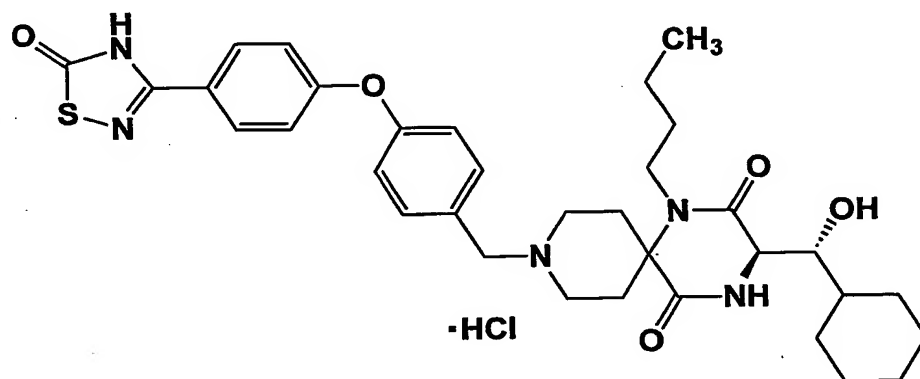
シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－（テトラゾール－５－  
 イル）フェノキシ）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．  
 ５〕ウンデカン・２塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム：メタノール＝５：１) ；

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04, 7.66, 7.25-7.15, 4.36, 4.15, 3.98, 3.75, 3.60-3.40,  
 3.40-3.18, 2.66-2.34, 2.18-1.88, 1.84-1.60, 1.50-1.06, 1.06-0.80, 0.95。

実施例２（１３５）：

(3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
 10 シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－（５－オキソ－４，５  
 －ジヒドロ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）フェノキシ）フェニ  
 ルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩



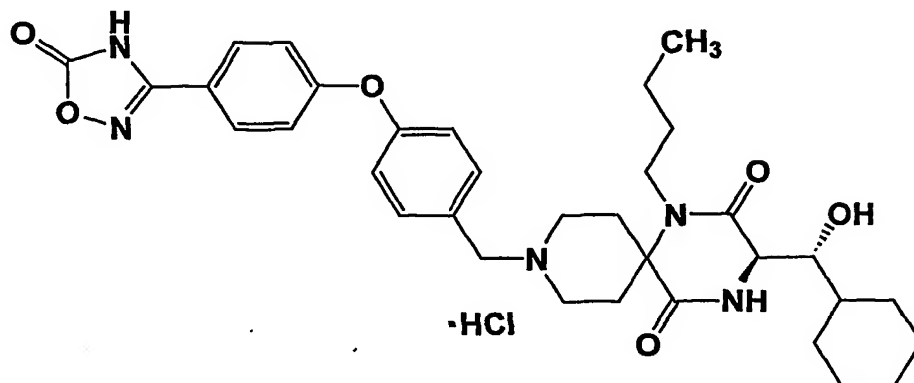
TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム：メタノール＝５：１) ；

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.91, 7.61, 7.22-7.10, 4.37, 4.16, 3.99, 3.74, 3.58-3.38,  
 3.38-3.08, 3.24, 2.54-1.84, 1.82-1.58, 1.50-1.10, 1.06-0.80, 0.96。

実施例２（１３６）：

(3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキ  
 20 シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－（５－オキソ－４，５

ージヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ) フェ  
ニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.80, 7.63, 7.24-7.14, 4.37, 4.16, 4.00, 3.75, 3.58-3.40, 3.26, 3.19, 2.56-2.20, 2.19-1.88, 1.82-1.60, 1.50-1.08, 1.04-0.80, 0.96。

実施例 2 (137) :

10 (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(3-(4-カルボキシフェニルアミノカルボニル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.19, 8.08, 8.03, 7.88, 7.78, 7.67, 4.48, 4.15, 4.06, 3.82, 3.60-3.45, 3.30-3.15, 2.51-1.14, 1.00-0.87, 0.95。

実施例 2 (138) :

20 (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(3-カルボキシフェニルアミノカルボニル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]



ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.38, 8.07, 7.97, 7.83, 7.74, 7.48, 4.46, 4.15, 4.05, 3.80, 3.60-3.45, 3.30-3.17, 2.50-1.14, 1.00-0.86, 0.95。

5

実施例 2 (139) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルメチルカルボニルアミノ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5.

10 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98, 7.71, 7.48, 7.45, 4.31, 4.14, 3.99, 3.78, 3.63, 3.53-3.07, 2.48-1.14, 1.00-0.87, 0.94。

15 実施例 2 (140) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 2 - カルボキシ - 4 - メトキシフェニルアミノカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.21 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.69, 8.10, 7.76, 7.66, 7.23, 4.46, 4.15, 4.06, 3.84, 3.80, 3.60-3.10, 2.50-1.14, 1.00-0.85, 0.95。

実施例 2 (141) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メト

キシフェニルメチル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57-7.54, 7.44, 7.34, 7.22, 4.29, 4.14, 4.04, 3.96, 3.85, 3.71,

5 3.54-3.37, 3.27, 3.15, 2.46-2.20, 2.12-1.90, 1.79-1.62, 1.45-1.11, 0.99-0.81, 0.93。

非結晶

軟化点 : 約 190 - 191 °C。

実施例 2 (142) :

10 (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルカルボニルアミノメチル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.98, 7.89, 7.74, 7.69, 7.55-7.49, 4.65, 4.35, 4.14, 4.01, 3.97, 3.74, 3.59-3.36, 3.30-3.10, 2.50-2.20, 2.16-1.89, 1.81-1.62, 1.43-1.13, 1.00-0.82, 0.94。

実施例 2 (143) :

20 (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(2, 4-ジメトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.43, 6.96, 6.87, 6.68, 6.54, 4.28, 4.15, 3.96, 3.81, 3.72, 3.71, 3.60-3.10, 2.50-1.85, 1.80-1.60, 1.50-1.10, 0.95, 0.94。

## 実施例 2 (144) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.64, 7.62, 7.50, 7.49, 7.09, 5.20, 4.28, 4.14, 3.95, 3.94, 3.70, 3.56-3.38, 3.30-3.15, 2.52-2.26, 2.13-1.88, 1.79-1.62, 1.45-1.12, 1.01-0.82, 0.95。

10

## 実施例 2 (145) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (N - (4 - カルボキシフェニル) メチル - N - メチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.12-7.96, 7.74-7.20, 4.70-4.24, 4.14, 3.92, 3.66, 3.60-2.80, 2.60-2.16, 2.16-1.84, 1.82-1.56, 1.50-1.04, 1.04-0.80。

## 20 実施例 2 (146) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - シアノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

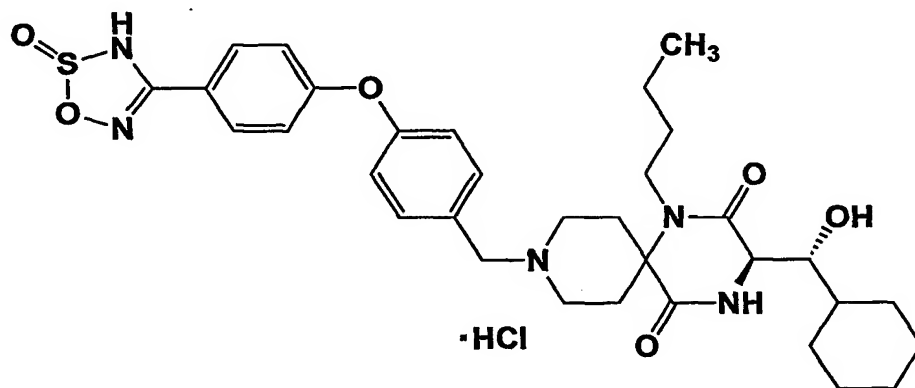
25 TLC : Rf 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.50, 7.36, 7.13, 7.02, 4.33, 4.15, 3.98, 3.83, 3.73,

3.60-3.38, 3.26, 3.18, 2.52-2.22, 2.18-1.88, 1.80-1.60, 1.50-1.08, 1.06-0.80, 0.95。

実施例 2 (147) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - オキシド - 3 H  
- 1, 2, 3, 5 - オキサチアゾール - 4 - イル) フェノキシ) フェニ  
ルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85, 7.62, 7.24-7.12, 4.37, 4.16, 4.01, 3.76, 3.58-3.42, 3.26,  
3.21, 2.56-2.26, 2.20-1.88, 1.86-1.60, 1.48-1.12, 1.08-0.80, 0.96。

実施例 2 (148) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
15 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシー - 2 - メト  
キシフェニルメチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - ト  
リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.97, 7.98, 7.70, 7.62-7.59, 7.33, 4.63, 4.43, 4.15, 4.02, 3.93,  
3.76, 3.57-3.39, 3.30-3.16, 2.56-2.29, 2.16-1.88, 1.80-1.61, 1.47-1.10, 1.01-0.81,

0.95。

実施例 2 (149) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メト  
キシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42, 6.87, 6.85, 6.56, 6.39, 4.27, 4.15, 3.96, 3.71, 3.69,  
10 3.60-3.10, 2.50-1.96, 1.80-1.60, 1.50-1.10, 1.05-0.90, 0.95。

実施例 2 (150) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (N, N, - ジメチル  
15 アミノカルボニル) - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48, 7.20, 7.16, 7.04, 6.96, 4.31, 4.15, 3.99, 3.79, 3.72,  
20 3.62-3.38, 3.25, 3.18, 3.11, 3.06, 2.52-1.88, 1.86-1.62, 1.54-1.08, 1.06-0.80, 0.95。

実施例 2 (151) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 3 - メチ  
ルフエノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
25 ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.97, 7.60, 7.15, 6.91, 6.87, 4.36, 4.15, 4.01, 3.76, 3.60-3.40, 3.26, 3.20, 2.56, 2.56-2.25, 2.18-1.88, 1.86-1.60, 1.56-1.13, 1.06-0.80, 0.95。

実施例 2 (152) :

5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45, 7.04, 7.03, 6.92, 6.87, 4.29, 4.15, 3.98, 3.74, 3.70, 3.55-3.39, 3.30-3.09, 2.99, 2.50-1.88, 1.81-1.61, 1.46-1.14, 1.03-0.82, 0.95。

実施例 2 (153) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - エトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72, 7.66, 7.49, 7.09, 7.01, 4.33, 4.15, 4.07, 4.00, 3.74, 3.54-3.10, 2.51-1.15, 1.24, 1.03-0.90, 0.95。

非結晶

軟化点 : 約 180 - 198°C。

実施例 2 (154) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 3 - メト

キシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.88, 7.62, 7.19, 6.80, 6.57, 4.37, 4.15, 4.00, 3.86, 3.75,  
5 3.60-3.40, 3.26, 3.24, 2.59-2.24, 2.18-1.87, 1.82-1.62, 1.50-1.08, 1.06-0.80, 0.95.

実施例 2 (155) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-メチルアミノカルボニ  
10 ル-3-ヒドロキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.82 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72, 7.61, 7.17, 6.52, 6.44, 4.36, 4.15, 4.00, 3.75, 3.60-3.40,  
15 3.26, 3.20, 2.90, 2.56-2.24, 2.18-1.88, 1.82-1.60, 1.52-1.07, 1.06-0.80, 0.95.

実施例 2 (156) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(3, 5-ジメトキシフェノ  
20 キシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ  
ン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.08, 6.31, 6.17, 4.33, 4.15, 3.99, 3.74, 3.74, 3.58-3.32,  
25 3.30-3.08, 2.54-2.20, 2.18-1.83, 1.82-1.55, 1.50-1.05, 1.05-0.80, 0.95.

実施例 2 (157) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ

シー１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－メチルカルボニルアミノ－２－メトキシフェノキシ）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  9.93, 7.51, 7.44, 7.08, 6.98, 6.91, 4.29, 4.15, 3.98, 3.73, 3.71, 3.55-3.40, 3.27, 3.15, 2.49-1.90, 2.13, 1.80-1.62, 1.47-1.16, 1.01-0.85, 0.95。

実施例 2 (158) :

10 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（４－（ｔ－ブチル）フェノキシ）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.79 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49-7.45, 7.43, 7.03, 6.96, 4.31, 4.15, 3.98, 3.71, 3.56-3.40, 3.32-3.08, 2.55-2.30, 2.15-1.90, 1.82-1.60, 1.50-1.04, 1.33, 0.95, 1.00-0.82。

実施例 2 (159) :

20 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシ－１－シクロヘキシルメチル）－９－（４－（３－カルボキシ－２－プロピニルオキシ）フェニルメチル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51, 7.11, 4.97, 4.30, 4.15, 3.98, 3.73, 3.56-3.38, 3.30-3.09, 2.52-2.18, 2.18-1.88, 1.86-1.60, 1.50-1.06, 1.05-0.80, 0.95。

実施例 2 (160) :



(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC : R f 0.67 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45, 7.24, 7.13, 7.08-6.94, 6.90, 4.29, 4.15, 3.97, 3.75, 3.73, 3.58-3.39, 3.30-3.10, 2.52-2.20, 2.17-1.87, 1.82-1.60, 1.50-1.06, 1.04-0.78, 0.95.

実施例 2 (161) :

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - トリフルオロメトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.31, 7.11, 4.30, 4.15, 3.94, 3.70, 3.53-3.34, 3.25-3.05, 2.49-1.91, 1.84-1.60, 1.50-1.21, 0.96, 1.05-0.80.

実施例 2 (162) :

- 20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.68 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.55, 6.84, 4.29, 4.15, 4.05-3.85, 3.75-3.60, 3.58-3.38, 3.35-3.20, 2.68-2.50, 2.48-2.32, 2.17, 2.20-2.02, 1.71, 1.50-1.20, 0.94, 1.05-0.80.

非結晶

軟化点：約 180-194°C。

実施例 2 (163) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - プロモフェノキシ) フ  
ェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸  
塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.50, 7.09, 6.97, 4.34, 4.15, 3.99, 3.74, 3.58-3.38, 3.26,  
10 3.19, 2.52-2.22, 2.18-1.88, 1.82-1.62, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (164) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2 - カルボキシ - 4 - メト  
15 キシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48-7.40, 7.17, 7.05, 6.91, 4.29, 4.15, 3.97, 3.85, 3.72,  
20 3.58-3.38, 3.26, 3.18, 2.52-2.19, 2.18-1.84, 1.84-1.58, 1.50-1.08, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 2 (165) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2 - カルボキシフェノキシ)  
フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
25 酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.95, 7.58, 7.48, 7.31, 7.07, 6.99, 4.31, 4.15, 3.99, 3.74, 3.54-3.09, 2.50-1.15, 1.00-0.87, 0.95.

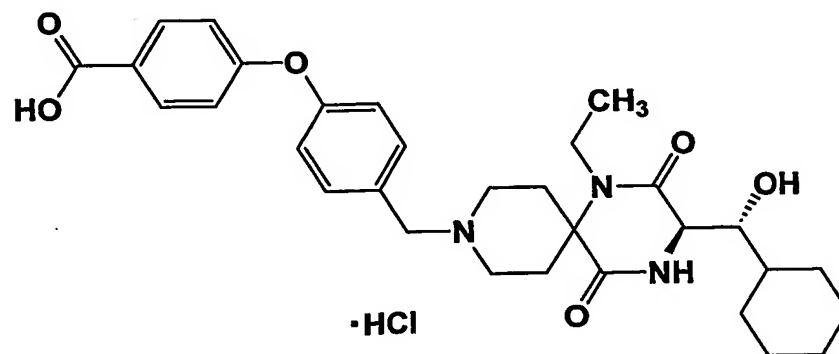
実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (207) :

- 5 N- (4-ホルミルフェニル) メタンスルホンアミドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、および参考例 2 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10 実施例 3 (1) :

(3R) - 1-エチル-2, 5-ジオキソ-3- ( (1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9- (4- (4-カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15



TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.61, 7.17, 7.07, 4.37, 4.15, 4.00, 3.76, 3.63, 3.49-3.45, 3.33-3.26, 2.50-2.38, 2.17-1.93, 1.80-1.65, 1.34-1.17, 1.00-0.87.

20 実施例 3 (2) :

7-ブチル-8, 16-ジオキソ-3-(4-(4-メチルアミノカルボニ  
ルフェノキシ)フェニルメチル)-3, 7, 15-トリアザジスピロ [5. 2.  
5. 2] ヘキサデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.61, 7.14, 7.07, 4.36, 3.95-3.80, 3.55-3.35, 2.91,  
2.52-2.41, 2.14-1.94, 1.80-1.30, 0.95。

実施例 3 (3) :

10 (3S) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R) - 1-ヒドロキ  
シー-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)  
フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04, 7.61, 7.18, 7.07, 4.37, 4.09, 4.08, 3.71, 3.64-3.41, 3.22,  
2.58-2.41, 2.33, 2.21-1.97, 1.83-1.60, 1.54-1.10, 1.05-0.84, 0.95。

実施例 3 (4) :

20 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1S) - 1-ヒドロキ  
シー-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)  
フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04, 7.61, 7.18, 7.07, 4.37, 4.09, 4.08, 3.71, 3.64-3.41, 3.22,  
2.58-2.41, 2.33, 2.21-1.97, 1.83-1.60, 1.54-1.10, 1.05-0.84, 0.95。

25

実施例 3 (5) :

(3R) - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

- 5    T L C : R f 0.55 ( 塩化メチレン : メタノール = 4 : 1 ) ;  
NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) :  $\delta$  8.03, 7.60, 7.18, 7.07, 4.38, 4.17, 3.99, 3.79, 3.50-3.46, 3.26, 2.95, 2.60-2.36, 2.12-1.94, 1.80-1.64, 1.38-1.18, 1.00-0.88。

実施例 3 ( 6 ) :

- 10    ( 3R ) - 1 - ( 2 - メチルスルホニルアミノエチル ) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩  
T L C : R f 0.35 ( クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1 ) ;  
15    NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) :  $\delta$  7.84, 7.57, 7.15, 7.07, 4.36, 4.18, 4.02, 3.83-3.58, 3.55-3.10, 2.95, 2.91, 2.56-2.36, 2.34-2.10, 2.10-1.88, 1.82-1.60, 1.40-1.10, 1.05-0.80。

実施例 3 ( 7 ) :

- 20    ( 3R ) - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩  
T L C : R f 0.22 ( 酢酸エチル : メタノール = 4 : 1 ) ;  
NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) :  $\delta$  7.49, 7.33, 4.22, 4.16, 3.82, 3.64, 3.37-3.33, 3.26, 3.00, 2.95, 2.49, 2.36-2.31, 2.05-1.92, 1.80-1.66, 1.33-1.14, 1.00-0.88。

25

実施例 3 ( 8 ) :

(3R)-1-エチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-メチルスルホニルアミノフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩  
TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル:メタノール=4:1);

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.53, 7.34, 4.32, 4.15, 3.98, 3.77-3.59, 3.45-3.41, 3.33, 3.27, 3.01, 2.49-2.26, 2.15-1.91, 1.80-1.65, 1.34-1.16, 1.00-0.86.

実施例 3 (9):

10 (3R)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-メチルスルホニルアミノフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル:メタノール=4:1);

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.52, 7.35, 4.32, 4.15, 3.99, 3.74, 3.46-3.42, 3.28, 3.11, 3.01, 2.49-2.28, 2.14-1.91, 1.80-1.64, 1.47-1.18, 1.00-0.87.

実施例 3 (10):

20 (3R)-1-メチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル:メタノール=4:1);

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.48, 7.28, 7.04, 7.02, 4.18, 4.16, 3.75, 3.58, 3.34-3.33, 3.26, 2.95, 2.94, 2.52-2.23, 2.04-1.92, 1.80-1.64, 1.34-1.14, 1.01-0.87.

実施例 3 (11):

(3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC : R f 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.29, 7.06, 7.03, 4.32, 4.15, 3.98, 3.76-3.60, 3.46-3.42, 3.33, 3.29, 2.95, 2.48-2.25, 2.16-1.92, 1.80-1.64, 1.39-1.16, 1.00-0.87.

実施例 3 (1 2) :

- 10 (3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52, 7.29, 7.06, 7.03, 4.30, 4.15, 3.94, 3.70, 3.49-3.41, 3.29 (m, 1H), 3.14, 2.95, 2.48-2.24, 2.14-1.91, 1.80-1.64, 1.50-1.14, 1.01-0.87.

実施例 3 (1 3) :

- 20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00, 7.55, 7.07, 6.99, 4.14, 3.68, 3.50, 3.60-3.20, 2.60-2.35, 2.00, 1.70-1.30, 0.99, 0.92.

## 実施例 3 (14) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

## 5 ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.62, 7.14, 7.07, 4.35, 4.14, 3.96, 3.77, 3.50-3.30, 3.46, 2.91, 2.60-2.05, 1.70-1.30, 0.99, 0.94。

## 10 実施例 3 (15) :

(3R) - 1 - (3 - ヒドロキシブチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.60, 7.18, 7.07, 4.38, 4.16, 3.98, 3.84-3.75, 3.61 -3.45, 3.34, 3.26, 2.55-2.35, 2.16-1.92, 1.80-1.63, 1.50-1.17, 1.00-0.87。

## 実施例 3 (16) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.59, 7.18, 7.07, 4.37, 4.15, 4.02, 3.76, 3.58-3.44, 3.30-3.07, 2.51-1.17, 0.96。



## 実施例 3 (17) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.15, 7.07, 4.36, 4.15, 4.02, 3.75, 3.55-3.44, 3.30-3.10, 2.91, 2.50-1.21, 0.95。

10

## 実施例 3 (18) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (cis - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15

TLC : Rf 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02, 7.59, 7.15, 7.05, 4.32, 4.17, 4.00-3.91, 3.70, 3.52-3.37, 3.30-3.17, 2.50-2.33, 2.10, 1.80-1.18, 0.94。

20

## 実施例 3 (19) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (cis - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

25

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.61, 7.14, 7.07, 4.35, 4.17, 4.01-3.69, 3.53-3.37,

3.30-3.20, 2.91, 2.51-1.30, 0.95。

実施例 3 (20) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - アダマンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ)  
フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : R f 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.60, 7.17, 7.07, 4.37, 4.18, 3.98, 3.78, 3.54-3.40,  
10 3.30-3.24, 2.55-2.10, 1.98-1.33, 0.95。

実施例 3 (21) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
15 シー 1 - アダマンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル  
フェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.15, 7.07, 4.36, 4.18, 3.98, 3.77, 3.53-3.40,  
20 3.30-3.25, 2.91, 2.54-2.10, 1.95-1.33, 0.95。

実施例 3 (22) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
25 シー 1 - フェニルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェ  
ノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
カン・塩酸塩

TLC : R f 0.17 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.54, 7.36-7.24, 7.11, 7.06, 5.23, 4.41, 4.25, 3.80, 3.49-3.05, 2.91, 2.30, 2.01, 1.74, 1.50-1.25, 0.93, -0.02。

実施例 3 (23) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (trans - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩
- TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 3 : 1) ;
- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.62, 7.15, 7.07, 4.36, 4.14, 3.97, 3.71, 3.57-3.41, 3.30-3.24, 2.58-2.43, 2.12-1.68, 1.40-0.93, 0.95。

実施例 3 (24) :

- 15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (trans - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩
- TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (塩化メチレン : メタノール = 3 : 1) ;
- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.50, 7.09, 7.04, 4.13, 4.05, 3.62-3.36, 3.30-3.24, 2.90,
- 20 2.41-2.25, 2.09-1.93, 1.70-0.91, 0.95。

実施例 3 (25) :

- (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩
- 25

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.64, 7.17, 7.07, 4.37, 4.11, 3.92, 3.80, 3.54-3.34, 3.14, 2.61-2.43, 2.35, 2.15, 1.70-1.49, 1.49-1.33, 1.09, 0.96, 0.60-0.43, 0.33, 0.24。

5 実施例 3 (26) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロピルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.61, 7.14, 7.07, 4.36, 4.11, 3.92, 3.81, 3.54-3.40, 3.37, 3.13, 2.91, 2.55-2.30, 2.16, 1.71-1.48, 1.48-1.32, 1.10, 0.96, 0.60-0.43, 0.32, 0.24。

実施例 3 (27) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.60, 7.15, 7.07, 4.36, 4.14, 4.01, 3.76, 3.60-3.40, 3.20, 2.91, 2.55-2.10, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (28) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.61, 7.18, 7.07, 4.37, 4.14, 4.01, 3.76, 3.60-3.40, 3.20, 2.60-2.10, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85.

5 実施例 3 (29) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (フラン - 3 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.57, 7.44, 7.39, 7.13, 7.07, 6.38, 5.18, 4.34, 4.32, 3.85-3.70, 3.50-3.20, 2.91, 2.45-2.00, 1.50-1.20, 1.05, 0.93.

実施例 3 (30) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (フラン - 3 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.59, 7.44, 7.39, 7.16, 7.07, 6.38, 5.18, 4.34, 4.33, 3.89-3.70, 3.50-3.20, 2.45-2.00, 1.50-1.25, 1.10, 0.93.

実施例 3 (31) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9

ートリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.60, 7.14, 7.07, 4.36, 4.15, 4.00, 3.75, 3.57-3.36,  
3.30-3.11, 2.91, 2.57-2.41, 2.33, 2.19-1.83, 1.78-1.59, 1.46-1.22, 1.04-0.89, 0.95,  
0.88。

実施例 3 (32) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
- 1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 -  
(4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザス  
ピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.62, 7.17, 7.07, 4.36, 4.15, 3.99, 3.75, 3.59-3.40,  
3.30-3.18, 2.58-2.30, 2.15-1.92, 1.78-1.62, 1.46-1.21, 1.02-0.89, 0.95, 0.88。

実施例 3 (33) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
- 1 - (1, 4 - ベンゾジオキサ - 6 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 -  
- メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - ト  
リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.57, 7.12, 7.07, 6.78-6.76, 5.10, 4.34, 4.31, 4.25, 4.18,  
3.81, 3.57, 3.40-3.15, 2.91, 2.34, 2.02, 1.91, 1.55-1.20, 0.93, 0.34。

実施例 3 (34) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ

シー 1 - (1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル) メチル) - 9 - (4 - (4-カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.11 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.58, 7.15, 7.06, 6.78-6.76, 5.10, 4.34, 4.33, 4.27, 4.18, 3.81, 3.58, 3.40-3.10, 2.33, 2.03, 1.90, 1.55-1.20, 0.93, 0.35。

実施例 3 (35) :

10 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ((1R) - 1-ヒドロキシ-2-シクロヘキシルエチル) - 9 - (4 - (4-カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.60, 7.18, 7.07, 4.37, 3.97-3.79, 3.50-3.34, 2.49-2.36, 2.15, 1.82, 1.71-1.15, 1.02-0.82, 0.95。

実施例 3 (36) :

20 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ((1R) - 1-ヒドロキシ-2-シクロヘキシルエチル) - 9 - (4 - (4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.79 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.60, 7.15, 7.07, 4.36, 3.98-3.80, 3.50-3.34, 2.91, 2.50-2.36, 2.13, 1.81, 1.71-1.15, 1.01-0.82, 0.95。

実施例 3 (37) :

(3R) - 1 - ベンジル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC : R f 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.56, 7.32-7.19, 7.15, 7.05, 5.00, 4.58, 4.33, 3.94, 3.74, 3.48-3.32, 2.62-2.34, 2.06-1.69, 1.31-1.14, 1.00-0.90。

実施例 3 (38) :

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R f 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.59, 7.27-7.12, 7.07, 4.37, 3.99, 3.98-3.79, 3.49-3.42, 3.20, 2.80, 2.65, 2.47-2.13, 1.93-1.18, 0.95。

実施例 3 (39) :

- 20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R f 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.26-7.13, 7.07, 4.36, 3.98, 3.97-3.75, 3.49-3.34,  
25 3.27, 2.91, 2.78, 2.64, 2.49-2.12, 1.95-1.31, 0.95。



## 実施例 3 (40) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) エチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

## 5 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.61, 7.18, 7.07, 4.37, 3.98-3.80, 3.60-3.30, 2.55-2.30, 2.16, 1.85-1.10, 0.96.

## 10 実施例 3 (41) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) エチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.60, 7.15, 7.07, 4.36, 4.10-3.80, 3.60-3.30, 2.91, 2.55-2.30, 2.16, 1.90-1.10, 0.95.

## 実施例 3 (42) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.62, 7.17, 7.07, 4.37, 3.98-3.78, 3.52-3.34, 2.55-2.30, 2.14, 1.82-1.31, 1.20, 0.95, 0.93, 0.90.

## 実施例 3 (43) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
5 酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02, 7.61, 7.14, 7.05, 4.32, 3.90, 3.90, 3.73, 3.68, 3.53-3.40, 3.26, 2.67, 2.51, 2.43-2.37, 2.15-1.29, 0.94。

## 10 実施例 3 (44) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - ト  
15 リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.60, 7.14, 7.07, 4.36, 4.16, 4.00, 3.75, 3.57, 3.53-3.42, 3.22, 2.91, 2.55-2.42, 2.35, 2.12, 1.93-1.26, 0.95, 0.94。

## 実施例 3 (45) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.61, 7.14, 7.07, 4.36, 3.97, 3.97-3.77, 3.51-3.34, 2.91, 2.54-2.31, 2.14, 1.77, 1.67-1.28, 1.20, 0.95, 0.93, 0.90。

## 実施例 3 (46) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (trans - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.15, 7.07, 4.36, 4.14, 4.01, 3.74, 3.57-3.44, 3.33 (s, 3H), 3.30-3.12, 2.91, 2.50-1.98, 1.72-1.10, 0.96。

10

## 実施例 3 (47) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (trans - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.60, 7.17, 7.07, 4.36, 4.14, 4.02, 3.74, 3.54-3.44, 3.33 (s, 3H), 3.30-3.12, 2.52-1.98, 1.71-1.00, 0.96。

## 20 実施例 3 (48) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.62, 7.14, 7.07, 4.35, 3.95, 3.90, 3.75, 3.68, 3.52-3.42,

25

3.28, 2.91, 2.75-2.38, 2.14-1.31, 0.95。

実施例 3 (49) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シ - 1 - (c i s - 4 - エトキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4  
- カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04, 7.60, 7.18, 7.07, 4.37, 4.16, 4.02, 3.75, 3.54-3.15,  
10 2.51-1.31, 1.17, 0.95。

実施例 3 (50) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シ - 1 - (t r a n s - 4 - エトキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4  
15 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03, 7.58, 7.18, 7.07, 4.37, 4.14, 4.02, 3.75, 3.57-3.15 ,  
20 2.50-0.93, 1.16, 0.96。

実施例 3 (51) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シ - 1 - (c i s - 4 - エトキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4  
- メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - ト  
25 リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.14, 7.07, 4.36, 4.16, 4.00, 3.75, 3.55-3.20, 2.91  
(s, 3H), 2.49-1.31, 1.17, 0.95。

実施例 3 (52) :

3 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (trans - 4 - エトキシシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.15, 7.07, 4.36, 4.14, 4.00, 3.76, 3.59-3.20, 2.91, 2.49-0.94, 1.16, 0.95。

実施例 3 (53) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - フェニルプロピル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.60, 7.47, 7.30, 7.20-7.16, 7.07, 4.35, 3.89, 3.89, 3.84, 3.65, 3.50-3.15, 2.55-2.20, 2.03, 1.70-1.30, 1.44, 1.37, 0.94。

実施例 3 (54) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - フェニルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

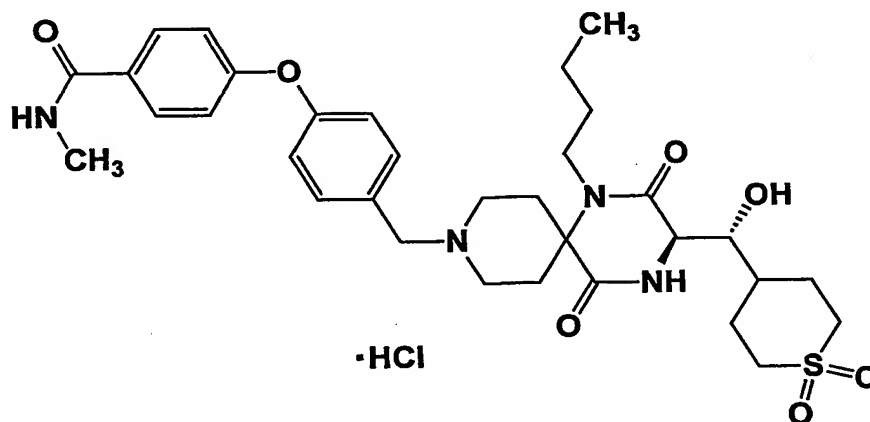
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.47, 7.30, 7.20-7.13, 7.07, 4.34, 3.92, 3.92, 3.84, 3.64, 3.50-3.15, 2.91, 2.50-2.25, 2.02, 1.70-1.30, 1.43, 1.37, 0.94。

5 実施例 3 (55) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.60, 7.14, 7.07, 4.36, 4.19, 4.00, 3.74, 3.60-3.00, 2.91, 2.60-2.30, 2.20-2.00, 1.90-1.60, 1.50-1.30, 0.95。

15 実施例 3 (56) :

(3R) - 1 - ペンチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75, 7.68, 7.49, 7.09, 6.99, 4.32, 4.15, 3.99, 3.82, 3.73, 3.53-3.07, 2.50-1.14, 1.00-0.85, 0.92。

5 実施例 3 (57) :

(3R) - 1 - ペンチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03, 7.58, 7.18, 7.07, 4.37, 4.16, 4.02, 3.77, 3.55-3.05, 2.52-1.15, 1.00-0.85, 0.92。

実施例 3 (58) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

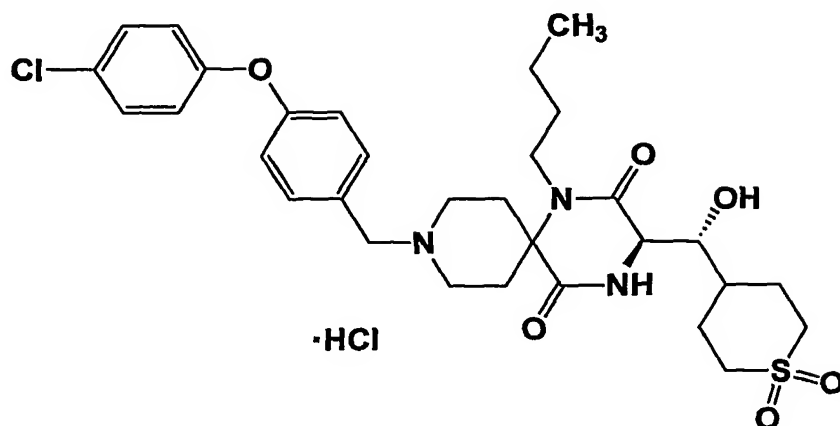
TLC : R f 0.32 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75, 7.68, 7.51, 7.09, 6.99, 4.32, 4.13, 3.99, 3.82, 3.74, 3.60-3.40, 3.19, 2.50-2.20, 2.12, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (59) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) メチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - クロロフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4,

## 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.56, 7.38, 7.08, 7.02, 4.34, 4.19, 4.00, 3.73, 3.60-3.00,

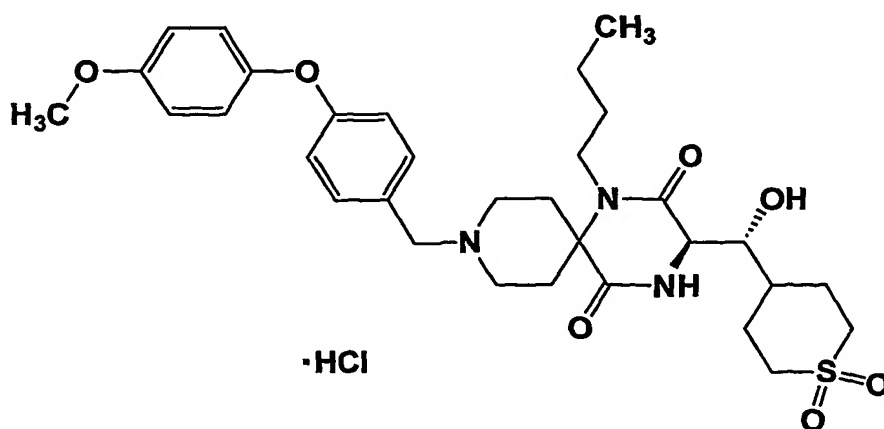
5 2.55-2.20, 2.20-2.00, 1.85-1.60, 1.50-1.30, 0.95。

## 実施例 3 (60) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)

10 メチル) - 9-(4-(4-メトキシフェノキシ)フェニルメチル) - 1,

4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩





TLC : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49, 7.01-6.93, 4.31, 4.19, 3.98, 3.79, 3.72, 3.60-3.00, 2.55-2.20, 2.20-2.00, 1.90-1.60, 1.50-1.30, 0.95。

5 実施例 3 (6 1) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.86, 7.59, 7.15, 7.08, 4.36, 4.12, 4.06-3.90, 3.75, 3.59-3.16, 2.52-1.07, 0.96, 0.56-0.48, 0.30-0.25。

実施例 3 (6 2) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49, 7.00-6.96, 4.30, 4.12, 3.97-3.90, 3.79, 3.75-3.20, 2.50-1.18, 0.95。

実施例 3 (6 3) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 3 - メチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ

ン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.97, 7.60, 7.15, 6.91, 6.87, 4.36, 4.14, 4.01, 3.76, 3.60-3.40, 3.22, 2.56, 2.50-2.25, 2.13, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

5

実施例 3 (64) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェニルメチル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ

10   ンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.55, 7.44, 7.35, 7.22, 4.30, 4.12, 4.04, 3.97, 3.86, 3.73, 3.60-3.35, 3.15, 2.50-2.20, 2.10, 1.80-1.30, 0.93, 0.87, 0.85。

15   実施例 3 (65) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル ) - 9 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

20   NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.34, 4.32, 4.14, 3.99, 3.75, 3.60-3.40, 3.20, 3.01, 2.50-2.20, 2.11, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (66) :

25   (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル ) - 9 - ( 4 - フェノキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・

## 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.43-7.35, 7.18, 7.09-7.00, 4.33, 4.12, 4.08-3.87, 3.73, 3.60-3.30, 3.30-3.10, 2.56-2.22, 2.20-1.92, 1.92-1.78, 1.70, 1.55-1.16, 0.95。

## 実施例 3 (67) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

## 10 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47, 6.97, 6.89, 6.80, 4.30, 4.12, 4.08-3.88, 3.72, 3.60-3.30, 3.30-3.10, 2.54-2.20, 2.20-1.94, 1.94-1.79, 1.68, 1.55-1.15, 0.95。

## 15 実施例 3 (68) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48-7.40, 7.34, 7.15, 4.31, 4.11, 4.07-3.87, 3.97, 3.73, 3.60-3.30, 3.30-3.04, 2.54-2.32, 2.24, 2.17-1.91, 2.09, 1.91-1.78, 1.69, 1.50-1.10, 0.94。

## 25 実施例 3 (69) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ

シー 2-エチルブチル) - 9 - (4 - (4-カルボキシフェノキシメチル)  
フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96, 7.60, 7.05, 5.23 4.37, 4.13, 4.01, 3.76, 3.57-3.35, 3.20,  
2.55-2.22, 2.11, 1.82-1.50, 1.50-1.24, 0.94, 0.87, 0.85。

実施例 3 (70) :

10 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ( (1R) - 1-ヒドロキ  
シー 2-エチルブチル) - 9 - (4 - (4-アミノスルホニルフェノキシ)  
フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90, 7.61, 7.18, 7.13, 4.37, 4.14, 4.01, 3.76, 3.60-3.30, 3.20,  
2.50-2.10, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.86。

実施例 3 (71) :

20 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3 - ( (1R) - 1-ヒドロキ  
シー 2-エチルブチル) - 9 - (4 - (4-フルオロフェニルメチルカルボ  
ニルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウ  
ンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.70, 7.49, 7.37-7.33, 7.08-7.02, 4.31, 4.13, 3.99, 3.74, 3.68,  
3.60-3.30, 3.15, 2.50-2.10, 1.80-1.30, 0.94, 0.87, 0.85。

実施例 3 (72) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シアノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC : R f 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74, 7.64, 7.20, 7.13, 4.37, 4.12, 4.08-3.86, 3.74, 3.64-3.16, 2.56-2.24, 2.20-1.92, 1.86, 1.71, 1.60-1.16, 0.96。

実施例 3 (73) :

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シアノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R f 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52, 7.44, 7.36, 7.13, 7.02, 4.31, 4.12, 4.01-3.86, 3.83, 3.71, 3.64-3.10, 2.54-2.20, 2.20-1.92, 1.85, 1.71, 1.50-1.16, 0.95。

実施例 3 (74) :

- 20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R f 0.76 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 7.60, 7.04, 5.21, 4.37, 4.13, 4.02, 3.77, 3.60-3.36, 3.16,  
25 2.89, 2.52-2.08, 1.82-1.26, 0.94, 0.88, 0.85。

## 実施例 3 (75) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウン

## 5 デカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.86, 7.61, 7.20, 6.54, 6.44, 4.38, 4.14, 4.02, 3.77, 3.60-3.38, 3.20, 2.54-2.26, 2.14, 1.82-1.26, 0.95, 0.88, 0.86。

## 10 実施例 3 (76) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54, 7.38, 7.08, 7.02, 4.32, 4.12, 3.98-3.90, 3.72, 3.56-3.15, 2.50-1.68, 1.40-1.18, 0.95。

## 実施例 3 (77) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.52, 7.44, 7.08, 6.95, 4.31, 4.13, 3.97, 3.82, 3.72, 3.54-3.43, 3.24, 2.93, 2.52-2.36, 2.11, 1.76-1.33, 0.94, 0.87, 0.85。

## 実施例 3 (78) :

(3R) - 1 - プチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルプチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48, 7.20, 7.10, 7.04, 6.96, 4.31, 4.12, 3.98, 3.78, 3.74-3.40, 3.17, 3.10, 3.06, 2.48-2.09, 1.73-1.28, 0.94, 0.87, 0.84。

10

## 実施例 3 (79) :

(3R) - 1 - プチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルプチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.73, 7.47, 7.36, 7.31, 4.32, 4.13, 4.07, 3.99, 3.74, 3.60-3.40, 3.15, 2.89, 2.50-2.15, 1.80-1.30, 0.94, 0.87, 0.85。

## 20 実施例 3 (80) :

(3R) - 1 - プチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルプチル ) - 9 - ( 4 - メトキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46, 7.03, 4.28, 4.13, 3.96, 3.83, 3.72, 3.60-3.40, 3.18, 2.50-2.10, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

## 実施例 3 (81) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.53, 7.46, 7.11, 5.21, 4.29, 4.13, 3.97, 3.73, 3.55-3.35, 3.15, 2.91, 2.50-2.10, 1.80-1.30, 0.94, 0.87, 0.85.

10

## 実施例 3 (82) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50-7.42, 7.34, 7.15, 4.31, 4.13, 4.08-3.90, 3.97, 3.73, 3.54-3.36, 3.15, 2.50-2.18, 2.16-2.04, 2.09, 1.82-1.26, 0.94, 0.87, 0.85.

## 20 実施例 3 (83) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.50, 7.45, 7.09, 6.96, 4.31, 4.12, 4.07-3.87, 3.82, 3.72,



3.60-3.35, 3.30-3.12, 2.93, 2.56-2.23, 2.20-1.92, 1.92-1.78, 1.68, 1.55-1.13, 0.95。

実施例 3 (84) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルカルボニル)  
フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩  
酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.17, 7.91, 7.87, 7.76, 4.49, 4.14, 4.07, 3.82, 3.60-3.40, 3.20,  
2.60-2.10, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.86。

実施例 3 (85) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
15 シー 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - クロロフェノ  
キシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ  
ン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.14, 7.96, 7.59, 7.14-7.09, 4.37, 4.14, 4.02, 3.77, 3.60-3.40,  
3.15, 2.50-2.10, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (86) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
25 シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メ  
チルカルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリア  
ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57, 7.51, 7.05, 7.00, 4.32, 4.12, 4.10-3.90, 3.73, 3.60-3.10, 2.55-1.60, 2.12, 1.50-1.15, 0.95。

実施例 3 (87) :

- 5 (3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシメチル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 7.59, 7.04, 5.21, 4.37, 4.15, 4.00, 3.76, 3.50-3.40, 3.30, 3.15, 2.89, 2.50-1.90, 1.85-1.60, 1.55-1.10, 1.10-0.80, 0.92。

実施例 3 (88) :

- 15 (3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - シアノ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.50, 7.36, 7.13, 7.02, 4.33, 4.15, 3.98, 3.83, 3.74, 3.55-3.40, 3.30, 3.15, 2.50-1.85, 1.85-1.60, 1.55-1.10, 1.10-0.80, 0.93。

実施例 3 (89) :

- 25 (3R) - 1 - ベンジル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.73, 7.66, 7.48, 7.30-7.18, 7.07, 6.96, 4.97, 4.60, 4.32, 4.27, 3.90, 3.80, 3.70, 3.58-3.34, 2.60-2.30, 2.10-1.90, 1.80-1.60, 1.40-1.05, 1.00-0.80.

5 実施例 3 (90) :

(3R) - 1 - ベンジル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェニルメチル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56-7.53, 7.41, 7.32-7.18, 4.55, 4.31, 4.27, 4.02, 3.84, 3.90, 3.69, 3.45-3.30, 2.54, 2.48-2.20, 2.10-1.90, 1.80-1.60, 1.40-1.05, 1.00-0.80.

実施例 3 (91) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル ) - 9 - ( 4 - ( 2, 4 - ジメトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ

[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.41, 6.96, 6.88, 6.69, 6.53, 4.28, 4.12, 4.01-3.90, 3.81, 3.72, 3.66, 3.54-3.07, 2.50-1.18, 0.95.

実施例 3 (92) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリ

アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.41, 6.88, 6.85, 6.56, 6.38, 4.27, 4.12, 4.01-3.90, 3.69, 3.69, 3.54-3.16, 2.50-1.18, 0.95。

5

実施例 3 (93) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - クロロフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4,

10

9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01, 7.78, 7.58, 7.13, 7.09, 4.36, 4.12, 4.06-3.91, 3.76, 3.48-3.08, 2.91, 2.51-1.18, 0.96。

15

実施例 3 (94) :

(3R) - 1 - ベンジル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20

TLC : R f 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.86, 7.56, 7.31-7.18, 4.94, 4.58, 4.31, 4.21, 3.73, 3.57, 3.38-3.20, 2.91, 2.50, 2.33-2.24, 2.07-1.91, 1.77-1.69, 1.30-1.18, 0.98-0.90。

実施例 3 (95) :

25

(3R) - 1 - プロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - ジメチルアミノカル

ボニルー 2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリア  
ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.50, 7.20, 7.10, 7.04, 6.96, 4.30, 4.14, 3.97, 3.79, 3.72,

5 3.51-3.16, 3.11, 3.06, 2.51-1.14, 1.00-0.87, 0.92。

実施例 3 (96) :

(3R) -1-ブチルー 2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキ  
シー 1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-メ  
10 トキシフェニルカルボニル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピ  
ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87-7.78, 7.74, 7.06, 4.47, 4.12, 4.07, 4.00-3.86, 3.90, 3.80,  
15 3.64-3.34, 3.30-3.15, 2.60-2.26, 2.15, 2.00, 1.92-1.78, 1.70, 1.55-1.10, 0.95。

実施例 3 (97) :

(3R) -1-ブチルー 2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキ  
シー 1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-(2  
- (N, N-ジメチルアミノ) エチル) アミノカルボニルフェノキシ) フェ  
20 ニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸  
塩

TLC : Rf 0.13 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.93, 7.62, 7.15, 7.10, 4.36, 4.12, 4.08-3.87, 3.80-3.66,  
25 3.60-3.33, 3.30-3.18, 2.98, 2.60-2.25, 2.19-1.92, 1.92-1.78, 1.72, 1.50-1.10, 0.95。

実施例 3 (98) :

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

5 TLC: R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム:メタノール=5:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.73, 7.49, 7.35, 7.30, 4.31, 4.11, 4.07, 4.00-3.86, 3.71, 3.60-3.10, 3.28, 2.89, 2.52-2.20, 2.16-1.52, 1.50-1.06, 0.94.

実施例3(99):

10 (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム:メタノール=5:1);

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.98, 7.78, 7.69, 7.44, 4.63, 4.43, 4.13, 4.02, 3.77, 3.58-3.38, 3.20, 2.90, 2.58-2.26, 2.12, 1.82-1.26, 0.94, 0.87, 0.85.

実施例3(100):

20 (3R)-1-ペンチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.74 (クロロホルム:メタノール=5:1);

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.92, 7.67, 4.42, 4.15, 4.02, 3.77, 3.56-3.30, 3.30-3.08, 3.26, 2.92, 2.54-2.18, 2.16-1.85, 1.80-1.60, 1.50-1.06, 1.02-0.80, 0.91.

## 実施例 3 (101) :

(3R) - 1 - ペンチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルメチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ

## 5 [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02-7.96, 7.69, 7.45, 4.65, 4.43, 4.15, 4.02, 3.77, 3.58-3.36, 3.26, 3.19, 2.54-2.24, 2.08-1.86, 1.82-1.60, 1.50-1.06, 1.02-0.80, 0.91。

## 10 実施例 3 (102) :

(3R) - 1 - ペンチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシメチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90, 7.60, 7.15, 7.09, 4.34, 4.15, 4.09, 4.01, 3.75, 3.58-3.41, 3.27, 3.20, 2.56-2.26, 2.18-1.88, 1.82-1.62, 1.52-1.08, 1.04-0.80, 0.92。

## 実施例 3 (103) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - フルオロフェニルメチルカルボニルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.70, 7.49, 7.36, 7.34, 7.06, 7.03, 4.30, 3.98, 3.97, 3.73, 3.68, 3.60-3.30, 3.38, 3.20, 2.50-2.05, 1.95-1.80, 1.80-1.50, 1.50-1.10, 0.94。

## 実施例 3 (104) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.34, 4.32, 3.99, 3.99, 3.73, 3.60-3.40, 3.38, 3.20, 3.01, 2.50-2.05, 1.95-1.80, 1.80-1.50, 1.50-1.10, 0.95。

## 10 実施例 3 (105) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.53, 7.47, 7.11, 5.20, 4.28, 3.99, 3.96, 3.71, 3.60-3.35, 3.38, 3.20, 2.91, 2.50-2.05, 1.95-1.80, 1.80-1.50, 1.50-1.10, 0.94。

## 実施例 3 (106) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96, 7.70-7.55, 7.05, 5.23, 4.37, 3.99, 3.99, 3.76, 3.60-3.35, 3.38, 3.20, 2.50-2.05, 1.95-1.80, 1.80-1.50, 1.50-1.10, 0.94。



## 実施例 3 (107) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.55, 7.43, 7.35, 7.22, 4.30, 4.04, 3.98, 3.96, 3.86, 3.72, 3.55-3.05, 2.50-2.05, 1.94-1.12, 0.94。

10

## 実施例 3 (108) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98, 7.86, 7.56, 7.07, 6.92, 4.35, 4.00, 4.00, 3.76, 3.56-3.42, 3.38, 3.26-3.13, 2.54-2.09, 2.28, 1.94-1.11, 0.95。

20

## 実施例 3 (109) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 3 - メチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

25

TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.97, 7.58, 7.16, 6.91, 6.86, 4.36, 4.00, 4.00, 3.76, 3.55-3.42,

3.38, 3.18, 2.56, 2.55-2.10, 1.94-1.14, 0.95。

実施例 3 (1 1 0) :

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ  
メチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
カン・塩酸塩

T L C : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96, 7.61, 7.57, 7.05, 5.23, 4.38, 4.15, 4.03, 3.77, 3.54-3.41,  
10 3.34, 3.13, 2.51-2.07, 2.04-1.11, 0.95。

実施例 3 (1 1 1) :

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキ  
15 シー 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メチ  
ルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

T L C : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98, 7.86, 7.55, 7.07, 6.92, 4.35, 4.15, 4.01, 3.76, 3.54-3.41,  
20 3.32, 3.15, 2.52-2.09, 2.28, 2.03-1.13, 0.95。

実施例 3 (1 1 2) :

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキ  
25 シー 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - クロ  
ロフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.14, 7.95, 7.60, 7.12, 7.11, 4.37, 4.15, 4.01, 3.76, 3.57-3.42, 3.32, 3.18, 2.51-2.08, 2.02-1.13, 0.95。

実施例 3 (113) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ]  
ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75, 7.68, 7.51, 7.09, 6.99, 4.32, 4.15, 3.99, 3.82, 3.73, 3.58-3.38, 3.35-3.08, 2.51-2.36, 2.27, 2.12, 2.04-1.79, 1.78-1.10, 0.95。

実施例 3 (114) :

- 15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - メトキシフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ]  
ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46, 7.02, 4.28, 3.99, 3.96, 3.82, 3.71, 3.60-3.35, 3.38, 3.20, 2.50-2.05, 1.95-1.80, 1.80-1.50, 1.50-1.10, 0.95。

20

実施例 3 (115) :

- 25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ]  
ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75, 7.68, 7.50, 7.09, 7.00, 4.32, 3.99, 3.99, 3.82, 3.74, 3.60-3.35, 3.38, 3.20, 2.50-2.05, 1.95-1.80, 1.80-1.50, 1.50-1.10, 0.95.

実施例 3 (116) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル ) - 9 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52, 7.34, 4.31, 4.14, 3.95, 3.70, 3.60-3.35, 3.30-3.10, 3.00,  
10 2.60-2.20, 2.10-1.90, 1.80-1.05, 0.95.

実施例 3 (117) :

- (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル ) - 9 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェ  
15 ニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.92, 7.65, 4.42, 4.15, 4.03, 3.79, 3.60-3.40, 3.31-3.05, 2.93  
2.50-2.20, 2.10, 2.04-1.80, 1.80-1.05, 0.95.

20 実施例 3 (118) :

- (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウン  
デカン・塩酸塩  
25 TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.17, 7.90-7.78, 4.47, 4.15, 4.05, 3.77, 3.60-3.40, 3.35-3.20,

2.60, 2.50-2.35, 2.10, 2.00-1.75, 1.70-1.10, 0.94。

実施例 3 (119) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルア  
ミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.08-8.01, 7.86-7.83, 7.74, 4.45, 4.15, 4.03, 3.75, 3.60-3.40,  
10 3.35-3.15, 2.60-2.30, 2.15, 2.00-1.80, 1.70-1.10, 0.95。

実施例 3 (120) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メト  
15 キシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57-7.54, 7.43, 7.34, 7.21, 4.28, 4.13, 4.03, 3.95, 3.70,  
20 3.50-3.35, 3.33, 3.15, 2.50-2.35, 2.30, 2.10, 2.00-1.80, 1.75-1.10, 0.93。

実施例 3 (121) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (N - (4 - カルボキシフェ  
ニルメチル) - N - メチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4,  
25 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.05-8.03, 7.67-7.46, 7.29, 4.61, 4.39, 4.35, 4.14, 3.98, 3.70, 3.50-3.20, 3.07, 2.94, 2.50-2.20, 2.07-1.82, 1.75-1.15, 0.93。

実施例 3 (1 2 2) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 7.59, 7.04, 5.21, 4.37, 4.00, 3.99, 3.76, 3.57-3.35, 3.38 3.20, 2.89, 2.52-2.18, 2.11, 1.95-1.77, 1.76-1.50, 1.50-1.08, 0.94。

実施例 3 (1 2 3) :

- 15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46, 7.44, 7.33, 7.14, 4.30, 3.98, 3.97, 3.97, 3.72, 3.58-3.35, 3.37 3.18, 2.50-2.00, 2.09, 1.95-1.78, 1.77-1.50, 1.50-1.05, 0.94。

実施例 3 (1 2 4) :

- 25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルメチルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.19 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.99, 7.68, 7.45, 4.65, 4.43, 4.15, 4.04, 3.78, 3.58-3.40, 3.35-3.06, 2.52-2.36, 2.28, 2.12, 2.04-1.78, 1.78-1.05, 0.95.

5 実施例 3 (125) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 2 - エトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.37 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72, 7.67, 7.50, 7.09, 7.01, 4.33, 4.08, 3.99, 3.99, 3.74, 3.60-3.35, 3.38, 3.18, 2.55-2.10, 1.95-1.80, 1.80-1.50, 1.50-1.10, 1.24, 0.95.

実施例 3 (126) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.86, 7.63, 7.19, 6.54, 6.44, 4.37, 4.01, 4.00, 3.76, 3.60-3.42, 3.39, 3.23, 2.58-2.05, 1.94-1.79, 1.78-1.08, 0.95.

実施例 3 (127) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルチオ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.29 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.95, 7.58, 7.52, 7.37, 4.37, 4.14, 4.01, 3.77, 3.60-3.40, 3.20,  
2.50-2.10, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

5 実施例 3 (128) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシメチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90, 7.58, 7.16, 7.09, 4.36, 4.15, 4.07, 4.01, 3.75, 3.55-3.42,  
3.37-3.00, 2.51-1.10, 0.95。

実施例 3 (129) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェニルカルボニルアミノメチル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.91, 7.84, 7.46, 7.34, 4.60, 4.11, 3.66, 3.41, 3.40, 3.20,  
3.00-2.80, 2.30-2.05, 1.90-1.80, 1.75-1.20, 0.95。

実施例 3 (130) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザ



スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48, 7.20, 7.11, 7.05, 6.97, 4.31, 3.99, 3.98, 3.79, 3.74, 3.47-3.16, 3.11, 3.06, 2.51-1.16, 0.95。

5

実施例 3 (1 3 1) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニル - 2 - クロロフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ

10   ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00, 7.77, 7.60, 7.13, 7.08, 4.35, 4.00, 3.99, 3.75, 3.59-3.41, 3.38, 3.22, 2.91, 2.56-2.04, 1.96-1.78, 1.78-1.08, 0.95。

15   実施例 3 (1 3 2) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20   TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.48, 7.14, 7.10, 4.36, 4.14, 4.00, 3.85-3.40, 3.20, 2.55-2.25, 2.13, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (1 3 3) :

25   (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボ

ニル) フェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58, 7.15, 7.08, 4.36, 4.14, 4.00, 3.76, 3.59, 3.55-3.40, 3.20,

5 2.55-2.20, 2.13, 2.05-1.85, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (134) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-2-エチルブチル) -9-(4-(4-イソプロピルアミノカルボニル

10 フェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85, 7.58, 7.15, 7.07, 4.36, 4.20, 4.14, 4.01, 3.76, 3.60-3.40, 3.20, 2.50-2.20, 2.14, 1.80-1.30, 1.25, 0.96, 0.88, 0.86。

15

実施例 3 (135) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-2-エチルブチル) -9-(4-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル) フェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ

20 [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.88, 7.59, 7.16, 7.08, 4.37, 4.14, 4.01, 3.77, 3.71, 3.60-3.40, 3.50, 3.17, 2.55-2.40, 2.14, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.86。

25 実施例 3 (136) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ

シー 2-エチルブチル) -9- (4- (4- (2-メトキシエチルアミノカルボニル) フェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.86, 7.58, 7.15, 7.07, 4.36, 4.14, 4.01, 3.76, 3.56, 3.56-3.40, 3.37, 3.19, 2.50-2.20, 2.14, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.86。

実施例 3 (137) :

10 (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- ( (1R) -1-ヒドロキシシー 2-エチルブチル) -9- (4- (4- (モルホリン-4-イル) カルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48, 7.21, 7.12, 7.05, 6.97, 4.31, 4.13, 3.99, 3.90-3.40, 3.79, 3.17, 2.50-2.20, 2.13, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (138) :

20 (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- ( (1R) -1-ヒドロキシシー 2-エチルブチル) -9- (4- (4- (ピロリジン-1-イル) カルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48, 7.29, 7.16, 7.10, 6.97, 4.31, 4.13, 3.98, 3.79, 3.74, 3.60, 3.55-3.40, 3.17, 2.50-2.20, 2.13, 2.05-1.85, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (139) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - イソプロピルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC : R f 0.45 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.49-7.44, 7.08, 6.97, 4.31, 4.22, 4.14, 3.99, 3.82, 3.75, 3.55-3.40, 3.16, 2.50-2.20, 2.13, 1.80-1.30, 1.26, 0.95, 0.88, 0.85.

実施例 3 (140) :

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル) - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R f 0.45 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63, 7.59, 7.58, 7.09, 6.97, 4.32, 4.13, 3.99, 3.83, 3.74, 3.72, 3.55-3.40, 3.52, 3.18, 2.50-2.20, 2.13, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85.

実施例 3 (141) :

- 20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - メトキシエチルアミノカルボニル) - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R f 0.51 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61, 7.50-7.45, 7.09, 6.97, 4.31, 4.13, 3.99, 3.82, 3.74, 3.57,  
25 3.57-3.40, 3.38, 3.18, 2.50-2.20, 2.13, 1.80-1.30, 0.95, 0.88, 0.85.

## 実施例 3 (1 4 2) :

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.53, 7.45, 7.11, 5.20, 4.28, 4.11, 4.01-3.94, 3.71, 3.54-3.07, 2.91, 2.50-1.70, 1.39-1.18, 0.95。

## 10 実施例 3 (1 4 3) :

(3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R f 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 7.59, 7.57, 7.04, 5.21, 4.37, 4.11, 4.08-3.90, 3.76, 3.54-3.12, 2.89, 2.51-1.70, 1.39-1.18, 0.95。

## 実施例 3 (1 4 4) :

20 (3 R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - クロロフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.14, 7.95, 7.60, 7.12, 7.11, 4.37, 4.12, 4.06-3.92, 3.75, 3.57-3.20, 2.51-1.71, 1.40-1.17, 0.95。

## 実施例 3 (145) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メ  
5 チルカルボニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51, 7.43, 7.07, 6.98, 6.91, 4.29, 4.11, 4.02-3.90, 3.72, 3.67,  
3.53-3.16, 2.50-1.68, 1.40-1.17, 0.95.

10

## 実施例 3 (146) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - ブ  
ロモフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
15 ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54, 7.52, 7.09, 6.97, 4.34, 4.12, 4.04-3.94, 3.73, 3.47-3.16,  
2.51-1.18, 0.95.

## 20 実施例 3 (147) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (モ  
ルホリン - 4 - イル) カルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
25 TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.56, 7.48, 7.14, 7.10, 4.32, 4.12, 4.00-3.90, 3.69-3.14,

2.51-1.18, 0.95。

実施例 3 (148) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (ピ  
ロリジン - 1 - イル) カルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.58, 7.14, 7.08, 4.36, 4.12, 4.06-3.91, 3.75, 3.61-3.17,  
10 2.51-1.69, 1.41-1.17, 0.95。

実施例 3 (149) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メ  
15 チルカルボニルアミノ - 2 - メトキシ - 5 - クロロフェニルメチル) フェニ  
ルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.44, 7.43, 7.34, 7.16, 4.30, 4.11, 4.05-3.90, 3.79, 3.73,  
3.53-3.14, 2.49-1.69, 2.17, 1.38-1.21, 0.94。

20

実施例 3 (150) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニ  
ル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザス  
25 ピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.59, 7.46, 7.45, 7.09, 6.97, 4.32, 3.99, 3.99, 3.82, 3.75, 3.53-3.07, 2.93, 2.52-1.17, 0.95.

実施例 3 (151) :

5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.97-7.84, 7.75, 4.49, 4.12, 4.10, 4.00-3.90, 3.80, 3.60-3.10, 2.95, 2.55-2.40, 2.30, 2.15, 2.00, 1.90-1.80, 1.70, 1.50-1.20, 0.96.

実施例 3 (152) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.97-7.84, 7.76, 4.48, 4.15, 4.00, 3.80, 3.60-3.45, 3.39, 3.25, 2.95, 2.60-2.10, 1.95-1.80, 1.75-1.10, 0.95.

実施例 3 (153) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61, 7.52-7.46, 7.09, 6.97, 4.31, 4.12, 4.00-3.85, 3.83, 3.70, 3.60-3.20, 2.60-2.30, 2.20-2.00, 1.90-1.80, 1.70, 1.50-1.05, 0.95, 0.55-0.50, 0.30-0.27.

5

実施例 3 (154) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02, 7.47, 7.41, 7.37-7.33, 7.20, 4.28, 4.10, 4.02, 4.00-3.85, 3.86, 3.70, 3.60-3.35, 3.30-3.20, 3.07, 2.60-2.30, 2.10-1.95, 1.90-1.75, 1.65, 1.50-1.05, 0.93, 0.52-0.48, 0.29-0.21.

15

実施例 3 (155) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45-7.40, 7.35-7.31, 7.20, 4.30, 4.11, 4.02, 4.00-3.90, 3.86, 3.70, 3.50-3.10, 2.90, 2.50-2.15, 2.10-2.00, 1.90-1.80, 1.65, 1.50-1.10, 0.94.

25

実施例 3 (156) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ

シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (モ  
ルホリン - 4 - イル) カルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチ  
ル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52, 7.20, 7.11, 7.05, 6.96, 4.30, 4.11, 4.01-3.86 , 3.80,  
3.80-3.18, 2.60-2.30, 2.16-1.92, 1.85, 1.68, 1.52-1.14, 0.95。

実施例 3 (157) :

10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イ  
ソプロピルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル)  
- 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.52-7.42, 7.08, 6.96, 4.31, 4.22, 4.12, 4.06-3.85, 3.82,  
3.72, 3.60-3.10, 2.52-2.20, 2.18-1.92, 1.84, 1.69, 1.50-1.10, 1.26, 0.95。

非結晶

軟化点 : 約 178 - 183 °C。

実施例 3 (158) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2  
- メチルプロピル) アミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニル  
メチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60, 7.52-7.44, 7.10, 6.97, 4.31, 4.12, 4.06-3.86, 3.82, 3.71,  
3.60-3.00, 2.52-2.36, 2.28, 2.18-1.62, 1.50-1.18, 0.97, 0.93。

## 実施例 3 (159) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2  
5 - メトキシエチル) アミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニル  
メチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.79 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61, 7.52-7.44, 7.09, 6.97, 4.31, 4.12, 4.07-3.86, 3.82, 3.71,  
3.57, 3.57-3.08, 2.52-2.36, 2.28, 2.20-1.92, 1.84, 1.69, 1.50-1.12, 0.95.

10

## 実施例 3 (160) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イ  
ソプロピルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 -  
15 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.59, 7.14, 7.07, 4.36, 4.19, 4.12, 4.06-3.90, 3.74,  
3.57-3.15, 2.54-2.26, 2.16-1.16, 1.24, 0.95.

## 20 実施例 3 (161) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2  
- メチルプロピル) アミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
25 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.44, 7.85, 7.59, 7.15, 7.08, 4.36, 4.12, 4.06-3.90, 3.74,

3.58-3.17, 2.52-2.27, 2.16-1.15, 0.96, 0.96。

実施例 3 (162) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2  
- メトキシエチルアミノカルボニル) フェノキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.43, 7.86, 7.61, 7.14, 7.07, 4.35, 4.12, 4.05-3.90, 3.73,  
10 3.56-3.20, 3.37, 2.59-2.32, 2.15-1.16, 0.95。

実施例 3 (163) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2,  
15 2 - ジメチルプロピルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85, 7.61, 7.14, 7.08, 4.36, 4.12, 4.05-3.90, 3.74, 3.57-3.23,  
3.21, 2.58-2.31, 2.15-1.16, 0.96, 0.95。

20

実施例 3 (164) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メ  
チルアミノカルボニルフェニルチオ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリ  
25 アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 7.56, 7.47, 7.39, 4.36, 4.12, 4.08-3.88, 3.74, 3.60-3.10, 2.90, 2.55-2.25, 2.20-1.60, 1.50-1.15, 0.95。

実施例 3 (165) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 3 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.88, 7.64, 7.18, 6.80, 6.57, 4.36, 4.00, 3.99, 3.86, 3.70, 3.60-3.40, 3.38, 3.30, 2.65-2.20, 2.10, 2.00-1.75, 1.70-1.10, 0.95。

実施例 3 (166) :

- 15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘプチルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシ - 3 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.86, 7.62-7.59, 7.20-7.16, 6.80, 6.56, 4.36, 4.15, 4.00, 3.85, 3.70, 3.60-3.40, 3.30-3.10, 2.60-2.30, 2.20-1.80, 1.75-1.10, 0.95。

実施例 3 (167) :

- 25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - (2, 2 - ジメチルプロピルアミノカルボニル) - 2 - メトキシフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.53, 7.47, 7.10, 6.96, 4.31, 4.11, 4.00-3.90, 3.82, 3.70, 3.60-3.20, 2.60-2.30, 2.20-2.00, 1.90-1.75, 1.65, 1.50-1.10, 0.97, 0.95。

3 実施例 3 (168) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75, 7.46, 7.37, 7.31, 4.31, 4.11, 4.08, 4.04-3.89, 3.72, 3.54-3.07, 2.50-1.15, 1.08, 0.94, 0.54-0.48, 0.29-0.24。

実施例 3 (169) :

15 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.73, 7.50-7.43, 7.37, 7.31, 4.32, 4.07, 3.98, 3.98, 3.73, 3.58-3.35, 3.37, 3.12, 2.89, 2.51-2.04, 1.95-1.76, 1.76-1.06, 0.94。

実施例 3 (170) :

25 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,

4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47, 7.04, 7.02, 6.91, 6.87, 4.29, 4.11, 4.03-3.87, 3.74, 3.71, 3.60-3.30, 3.30-3.05, 2.99, 2.59-2.20, 2.17-1.55, 1.55-1.10, 0.95。

5

実施例 3 (171) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

10 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46, 7.05, 7.03, 6.92, 6.87, 4.30, 4.14, 3.98, 3.75, 3.73, 3.58-3.35, 3.20, 3.18, 3.00, 2.52-2.18, 2.18-1.90, 1.68, 1.50-1.25, 1.04-0.88。

15 実施例 3 (172) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) - 9-(4-(4-(ピロリジン-1-イル) カルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49, 7.29, 7.16, 7.00, 6.97, 4.31, 4.12, 4.05-3.87, 3.79, 3.72, 3.64-3.08, 2.52-2.24, 2.13, 2.06-1.62, 1.50-1.16, 0.95。

実施例 3 (173) :

25 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) - 9-(4-(4-メ

チルアミノカルボニル-2-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1,

4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.85, 7.69, 7.49, 7.38, 7.34, 4.30, 4.20, 4.11, 4.00-3.90, 3.70,

5 3.60-3.10, 2.89, 2.50-2.20, 2.10-1.80, 1.70, 1.50-1.20, 0.94。

実施例3 (174):

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]

10 ウンデカン・塩酸塩

TLC: Rf 0.40 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.96-7.84, 7.77, 4.48, 4.14, 4.05, 3.80, 3.60-3.40, 3.30, 2.95,

2.60-2.30, 2.10, 1.80-1.50, 1.45-1.25, 0.95, 0.88, 0.85。

15

実施例3 (175):

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ

20 ン・塩酸塩

TLC: Rf 0.32 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.97, 7.85, 7.60, 7.05, 6.92, 4.34, 4.13, 3.95, 3.85, 3.60-3.40,

3.49, 3.30, 2.60-2.30, 2.28, 2.10, 1.80-1.50, 1.45-1.25, 0.95, 0.88, 0.85。

25

実施例3 (176):

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ



シー 2-エチルブチル) - 9 - (4 - (4-カルボキシ-3-メトキシフェ  
ノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデ  
カン・塩酸塩

TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.87, 7.65, 7.18, 6.79, 6.57, 4.36, 4.13, 4.00, 3.85, 3.70,  
3.60-3.40, 3.49, 3.30, 2.70-2.40, 2.10, 1.80-1.50, 1.45-1.25, 0.95, 0.88, 0.85。

実施例 3 (177) :

10 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキ  
シー 1- (テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) - 9 - (4 - (4-カル  
ボキシ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリ  
アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75, 7.67, 7.49, 7.09, 7.01, 4.33, 4.12, 4.06-3.90, 3.82, 3.74,  
3.62-3.15, 2.52-1.18, 0.95。

実施例 3 (178) :

20 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキ  
シー 2-エチルブチル) - 9 - (4 - (4-カルボキシ-2-クロロフェニ  
ルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン  
デカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00, 7.88, 7.49, 7.41, 7.35, 4.32, 4.22, 4.13, 4.00, 3.85,  
3.60-3.40, 3.15, 2.50-2.00, 1.80-1.30, 0.94, 0.87, 0.85。

実施例 3 (179) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - クロロフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86, 7.69, 7.47, 7.39, 7.35, 4.32, 4.21, 4.13, 4.00, 3.85, 3.60-3.40, 3.15, 2.89, 2.50-2.00, 1.80-1.30, 0.94, 0.87, 0.85.

実施例 3 (180) :

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノ - 2 - メトキシ - 5 - クロロフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45, 7.43, 7.33, 7.16, 4.30, 4.12, 4.00, 3.95, 3.79, 3.75, 3.60-3.30, 3.48, 3.20, 2.50-2.00, 2.17, 1.80-1.20, 0.93, 0.87, 0.85.

実施例 3 (181) :

- 20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノ - 2 - クロロフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49, 7.32-7.24, 7.14, 4.30, 4.13, 4.10, 3.95, 3.70, 3.60-3.40,  
25 3.50-3.20, 2.96, 2.60-1.90, 1.65, 1.50-1.20, 0.98-0.90.

## 実施例 3 (182) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - クロロフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00, 7.88, 7.47, 7.38, 7.34, 4.33, 4.23, 4.11, 4.05-3.90, 3.75, 3.60-3.10, 2.50-2.00, 1.90-1.80, 1.70, 1.50-1.20, 0.94。

## 10 実施例 3 (183) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.85, 0.87, 0.93, 1.28-1.80, 2.09, 2.23-2.49, 2.90, 3.17, 3.38-3.53, 3.72, 3.86, 3.96, 4.02, 4.12, 4.29, 7.20, 7.32, 7.33, 7.40, 7.44。

## 実施例 3 (184) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (1 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 3, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45, 7.41, 4.30, 4.14, 4.08-3.91, 3.78, 3.63-3.53, 3.46-3.20, 3.03, 2.61-2.40, 2.40, 2.38, 2.18-1.72, 1.42-1.14, 0.96。

## 実施例 3 (185) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.24-0.29, 0.48-0.54, 0.85, 0.87, 0.94, 1.08, 1.26-1.80, 2.07-2.49, 3.07-3.25, 3.39-3.53, 3.75, 3.99, 4.08, 4.13, 4.32, 7.31, 7.37, 7.46, 7.75, 8.45.

## 実施例 3 (186) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (2 - メトキシ - 4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.44, 7.04, 7.03, 6.92, 6.87, 4.30, 4.14, 3.98, 3.74, 3.73, 3.53-3.44, 3.16, 2.99, 2.49-2.10, 1.74-1.28, 0.95, 0.88, 0.85.

## 実施例 3 (187) :

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (2 - メトキシ - 4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45, 7.05, 7.03, 6.92, 6.87, 4.30, 4.00, 3.85-3.72, 3.74,

3.50-3.34, 2.99, 2.44-2.12, 1.84-1.32, 0.95, 0.94, 0.93。

実施例 3 (188) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
5 シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メ  
チルスルホニルアミノ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) フェニルメチル) -  
1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48, 7.04, 6.86, 4.30, 4.11, 4.03-3.90, 3.72, 3.55-3.13, 2.97,  
10 2.50-1.15, 2.07, 0.95。

実施例 3 (189) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2, 6 - ジメチ  
15 ルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.82, 7.50, 6.86, 4.30, 4.13, 4.00, 3.85, 3.60-3.40, 3.20, 3.19,  
20 2.50-2.00, 2.14, 1.70, 1.50-1.30, 0.99-0.92。

実施例 3 (190) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カ  
ルボキシ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 -  
25 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.49, 6.87, 4.30, 4.11, 4.00-3.90, 3.70, 3.50-3.20, 2.50-2.00, 2.14, 1.90-1.80, 1.70, 1.50-1.20, 0.95.

実施例 3 (191) :

- 5 (3R) - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシー  
1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシー - 2, 6 - ジメ  
チルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.83, 7.48, 6.87, 4.31, 4.00, 3.99, 3.70, 3.60-3.20, 3.38,  
2.50-2.10, 2.14, 2.00-1.75, 1.70-1.10, 0.95.

実施例 3 (192) :

- 15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シ  
クロプロピルメチルカルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル) -  
1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47-7.36, 7.35, 7.15, 4.31, 4.11, 4.10-3.80, 3.98, 3.70,  
3.60-3.00, 2.60-1.60, 1.50-1.00, 0.94, 0.57-0.52, 0.24-0.21.

実施例 3 (193) :

- 25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シー - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イ  
ソプロピルカルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47-7.42, 7.34, 7.15, 4.31, 4.11, 4.00-3.90, 3.98, 3.70, 3.60-3.00, 2.60, 2.50-1.60, 1.50-1.20, 1.17, 0.94。

5 実施例 3 (194) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) カルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47-7.42, 7.35, 7.15, 4.31, 4.11, 4.00-3.90, 3.98, 3.70, 3.50-3.00, 2.50-1.60, 1.50-1.20, 0.98, 0.94。

実施例 3 (195) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルカルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.49, 7.08-6.99, 4.33, 4.12, 4.10-3.90, 3.70, 3.60-3.00, 2.26, 2.60-1.60, 1.50-1.10, 0.95, 0.59-0.55, 0.26-0.23。

実施例 3 (196) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イソプロピルカルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 -

トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58, 7.49, 7.07-6.98, 4.32, 4.12, 4.10-3.90, 3.70, 3.60-3.00, 2.62, 2.50-1.60, 1.50-1.20, 1.19, 0.96。

5

実施例 3 (197) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) カルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1,

10 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58, 7.52, 7.04, 7.00, 4.32, 4.12, 4.10-3.90, 3.70, 3.60-3.00, 2.60-1.80, 1.50-1.10, 1.00, 0.95。

15 実施例 3 (198) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルカルボニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54, 7.45, 7.10, 6.99, 6.91, 4.29, 4.11, 4.10-3.90, 3.74, 3.70, 3.60-3.00, 2.27, 2.60-1.60, 1.50-1.10, 0.95, 0.59-0.56, 0.26-0.24。

実施例 3 (199) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イ



ソプロピルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル)

-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54, 7.46, 7.09, 6.98, 6.90, 4.29, 4.11, 4.00-3.80, 3.74, 3.70,

5 3.60-3.00, 2.63, 2.60-1.60, 1.50-1.10, 1.20, 0.95。

実施例 3 (200) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキ

10 シ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-(2-  
-メチルプロピル) カルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ) フェニル  
メチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53, 7.45, 7.09, 6.98, 6.90, 4.25, 4.11, 4.00-3.80, 3.74,  
15 3.70-3.00, 2.50-1.60, 1.50-1.10, 1.01, 0.95。

実施例 3 (201) :

(3R) -1-(2-メトキシエチル) -2, 5-ジオキソ-3-((1R)  
-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(2-メトキ  
シ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ブチル) -1, 4, 9-トリ

20 アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.93, 6.91, 6.79, 4.18, 4.04, 3.92, 3.84, 3.78-3.63, 3.62-3.42,  
25 3.34-3.24, 2.90, 2.70-2.28, 2.18-1.82, 1.82-1.60, 1.40-1.08, 1.04-0.80。

25 実施例 3 (202) :

(3R) -1-(2-メトキシエチル) -2, 5-ジオキソ-3-((1R)

—1—ヒドロキシ—2—メチルプロピル)—9—(4—(2—メトキシ—4—メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)—1, 4, 9—トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール=10:1);

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.45, 7.03, 6.93-6.85, 4.29, 4.15, 3.80-3.60, 3.74, 3.60-3.40, 3.31, 3.20, 2.99, 2.60-2.20, 2.20-2.10, 0.98, 0.97。

実施例3 (203):

10 (3R)—1—(2—メトキシエチル)—2, 5—ジオキソ—3—((1R)—1—ヒドロキシ—1—シクロヘキシルメチル)—9—(4—(2—メトキシ—4—メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)—1, 4, 9—トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール=10:1);

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.45, 7.03, 6.93-6.85, 4.23, 4.17, 3.90, 3.74, 3.70, 3.60-3.20, 3.31, 2.99, 2.60-2.40, 2.30, 2.10-1.80, 1.80-1.60, 1.40-1.10 1.00-0.80。

実施例3 (204):

20 (3R)—1—エチル—2, 5—ジオキソ—3—((1R)—1—ヒドロキシ—2—メチルプロピル)—9—(4—(2—メトキシ—4—メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)—1, 4, 9—トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール=10:1);

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.47, 7.03, 6.93-6.85, 4.30, 4.13, 3.95 3.90-3.60, 3.74, 3.50-3.20, 3.19, 2.99, 2.60-2.20, 2.20-2.10, 1.17, 0.99, 0.97。

実施例3 (205):

(3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (2 - メトキシ - 4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.93, 6.91, 6.79, 4.15, 4.05, 4.00-3.51, 3.84, 3.40-3.16, 2.90, 2.60-1.86, 1.40-1.14, 1.00, 0.98。

実施例 3 (206) :

- 10 (3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル) - 9 - (4 - (2 - メトキシ - 4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.93, 6.91, 6.79, 4.15, 4.12-3.90, 3.84, 3.82-3.50, 3.38-3.10, 2.90, 2.58-1.64, 1.46-1.08, 1.21, 1.06-0.80。

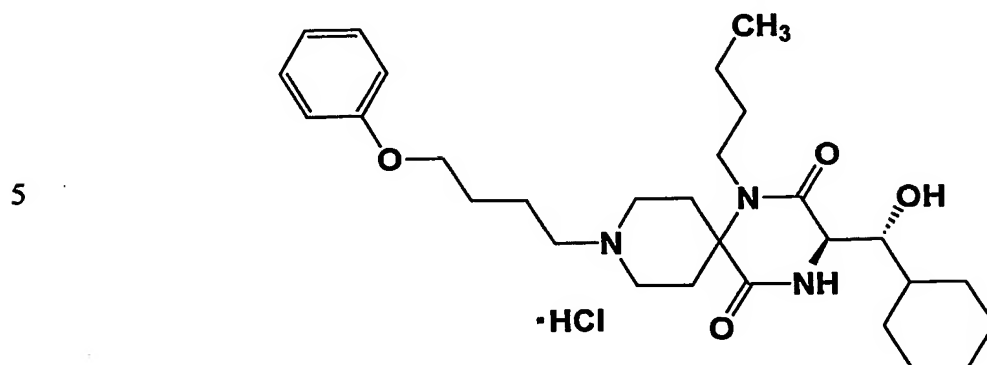
実施例 3 (207) :

- 20 (3R) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (1 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 3, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

- TLC : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48-7.38, 4.30, 4.17, 4.01, 3.84-3.64, 3.64-3.40, 3.32-3.16,  
25 3.03, 2.64-2.40, 2.37, 2.36, 2.20-1.96, 1.02-0.95。

## 実施例 4 :

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-フェノキシブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



参考例 2 で製造した化合物 (100 mg) と 4-プロモプトキシベンゼン (71 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) にトリエチルアミン (0.1 mL)、ヨウ化ナトリウム (58 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=50:1) にて精製し、4 N 塩化水素酢酸エチルを加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (35 mg) を得た。

15 TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.28-7.23, 6.93-6.89, 4.16, 4.05, 3.97, 3.73, 3.59-3.49, 3.33-3.17, 2.52-2.30, 2.18-1.83, 1.80-1.65, 1.42-1.18, 0.99-0.87。

## 実施例 4 (1) ~ 4 (30) :

20 4-プロモプトキシベンゼンの代わりに相当するハロゲン化合物を用いて、

および参考例 2 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 4 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 4 (1) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3 - フェニルスルホニルアミノプロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90-7.83, 7.68-7.54, 4.16, 3.93, 3.68, 3.61-3.46, 3.30-3.14,  
10 2.97, 2.59-2.28, 2.18-1.88, 1.84-1.61, 1.56-1.12, 1.08-0.80, 0.97。

実施例 4 (2) :

- (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3 - ベンジルオキシプロピル) -  
15 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.36-7.28, 4.53, 4.15, 3.93, 3.69-3.45, 3.29, 3.07, 2.49-1.91,  
1.80-1.63, 1.45-1.18, 1.00-0.87。

20 実施例 4 (3) :

- (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - クロロメチルフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.31, 6.91, 4.59, 4.17, 4.06, 3.98, 3.72, 3.58-3.48, 3.33-3.12,  
2.52-1.88, 1.80-1.65, 1.45-1.14, 1.00-0.86。

## 実施例 4 (4) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (3 - フェニルカルボニルアミノプロピル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.89-7.82, 7.60-7.43, 4.17, 3.96, 3.71, 3.63-3.57, 3.30-3.16, 2.62-2.31, 2.21-1.88, 1.84-1.61, 1.56-1.07, 1.07-0.80, 0.97。

## 10 実施例 4 (5) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1, 4 - ベンゾジオキサ - 2 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.00-6.80, 4.77, 4.32, 4.17, 4.07, 4.05, 3.82, 3.72-3.42, 3.47, 3.28-3.16, 2.65-2.30, 2.20-1.90, 1.85-1.60, 1.60-1.10, 1.00-0.80, 0.98。

## 実施例 4 (6) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシメチルフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.25, 6.89, 4.51, 4.16, 4.04, 3.96, 3.72, 3.60-3.50, 3.33-3.17,  
25 2.52-1.88, 1.80-1.65, 1.45-1.10, 1.00-0.87。

## 実施例 4 (7) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

5 TLC : R f 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.76, 6.68, 4.15, 3.96, 3.77, 3.55-3.35, 3.33-3.06, 2.44-1.65, 1.40-1.18, 1.00-0.94。

## 実施例 4 (8) :

10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (3 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.30 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.81, 7.29, 7.00, 6.76, 6.63-6.61, 4.16, 4.03, 3.89, 3.64, 3.56-3.45, 3.33-3.15, 2.90, 2.52-2.26, 2.13-1.84, 1.80-1.65, 1.45-1.18, 1.00-0.94。

## 実施例 4 (9) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.30 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.76, 6.99-6.98, 6.92, 4.16, 4.06, 3.98, 3.72, 3.60-3.50, 3.33-3.20, 2.89, 2.52-2.26, 2.18-1.92, 1.80-1.65, 1.45-1.18, 1.00-0.87。

## 実施例 4 (10) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - フェニルアミノブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

5 TLC : R f 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.65-7.51, 4.16, 3.93, 3.68, 3.62-3.43, 3.40-3.25, 3.23-3.12, 2.65, 2.58-2.40, 2.17-1.81, 1.81-1.60, 1.53-1.05, 1.05-0.80, 0.97。

## 実施例 4 (11) :

10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (N - フェニル - N - メチルスルホニルアミノ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48-7.33, 4.16, 3.93, 3.79, 3.67, 3.60-3.44, 3.30-3.08, 2.93, 2.56-2.25, 2.18-1.81, 1.81-1.60, 1.60-1.05, 1.03-0.81, 0.97。

## 実施例 4 (12) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (7 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ヘプチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.10 (酢酸エチル) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.76, 6.81, 4.16, 4.04, 3.93, 3.68, 3.60-3.46, 3.30-3.08, 2.89, 2.54-2.26, 2.18-1.88, 1.86-1.62, 1.60-1.14, 1.03-0.80, 0.97。



## 実施例 4 (13) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 8 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) オクチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.11 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75, 6.95, 4.16, 4.03, 3.92, 3.68, 3.60-3.46, 3.30-3.08, 2.89, 2.56-2.42, 2.33, 2.18-1.90, 1.86-1.62, 1.58-1.12, 1.02-0.80, 0.97。

## 10 実施例 4 (14) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 2 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.67, 7.45, 7.12, 7.03, 4.19, 4.16, 3.96, 3.70, 3.61-3.50, 3.33-3.20, 2.94, 2.56-2.34, 2.16-1.93, 1.80-1.63, 1.45-1.18, 1.00-0.87。

## 実施例 4 (15) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 3 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.39-7.35, 7.09, 4.16, 4.11, 3.96, 3.71, 3.61-3.49, 3.33-3.25, 2.90, 2.52-2.30, 2.17-1.88, 1.80-1.65, 1.45-1.18, 1.00-0.86。

## 実施例 4 (16) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニルカルボニル ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.99, 7.00, 4.16, 3.95, 3.87, 3.70, 3.61-3.48, 3.30-3.15, 3.10, 2.59-2.28, 2.19-1.61, 1.54-1.08, 1.05-0.80, 0.97。

10

## 実施例 4 (17) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ジメチルアミノカルボニルフェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

15

TLC : Rf 0.76 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40, 7.00, 4.16, 4.10, 3.96, 3.70, 3.63-3.46, 3.34-3.18, 3.07, 2.56, 2.48-2.36, 2.18-1.83, 1.82-1.61, 1.52-1.14, 1.04-0.80, 0.97。

## 20 実施例 4 (18) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - シクロペンチルアミノカルボニルフェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 6.97, 4.29, 4.16, 4.11, 3.97, 3.71, 3.60-3.46, 3.30-3.45,

2.56-2.22, 2.20-1.85, 1.82-1.50, 1.50-1.10, 1.02-0.86, 0.97。

実施例 4 (19) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル  
5 アミノカルボニル) フェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.78, 6.99, 4.16, 4.11, 3.98, 3.71, 3.62-3.46, 3.32-3.16, 3.17,  
10 2.60-2.24, 2.20-1.83, 1.83-1.60, 1.50-1.10, 1.04-0.86, 0.97 0.95。

実施例 4 (20) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチ  
15 ルアミノカルボニル) フェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.80, 6.98, 4.15, 4.09, 3.69, 3.58-3.42, 3.36-3.16, 2.93,  
20 2.41-2.14, 2.08-1.97, 1.97-1.81, 1.81-1.60, 1.50-1.10, 1.04-0.84, 0.96。

実施例 4 (21) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ  
シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - (2 - ヒドロキシ  
シエトキシ) エチルアミノカルボニル) フェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9  
25 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.80, 6.99, 4.16, 4.11, 3.93, 3.73-3.46, 3.38-3.16, 2.64, 2.44, 2.16-1.84, 1.82-1.60, 1.50-1.08, 1.06-0.80, 0.96。

実施例 4 (22) :

- 5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( モルホリン - 4 - イルカルボニル ) フェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.39, 7.00, 4.16, 4.10, 3.96, 3.82-3.44, 3.40-3.12, 2.62-2.20, 2.20-1.83, 1.82-1.60, 1.50-1.10, 1.04-0.80, 0.97。

実施例 4 (23) :

- 15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( フラン - 2 - イルメチルアミノカルボニル ) フェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.79 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.80, 7.41, 6.99, 6.34, 6.26, 4.53, 4.16, 4.11, 3.97, 3.71, 3.60-3.48, 3.34-3.16, 2.48-2.28, 2.20-1.86, 1.84-1.60, 1.48-1.12, 1.04-0.80, 0.97。

実施例 4 (24) :

- 25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニルカルボニル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル : メタノール = 30 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85-7.77, 7.74, 7.06, 4.47, 4.16, 4.06, 3.90, 3.80, 3.60-3.43  
3.30-3.14, 2.59-2.28, 2.19-1.88, 1.84-1.60, 1.55-1.09, 1.06-0.80, 0.95。

5 実施例 4 (25) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノカルボニル ) フェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.83, 7.01, 4.16, 4.13, 4.04, 3.97, 3.71, 3.62-3.46, 3.30-3.02,  
2.56-2.22, 2.13, 2.04-1.84, 1.81-1.62, 1.45-1.12, 1.02-0.80, 0.97。

実施例 4 (26) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
[ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.74, 7.24, 7.15-7.10, 7.02, 6.89, 4.17, 4.06-4.00, 3.79,  
3.61-3.48, 3.36-3.16, 3.02-2.97, 2.89, 2.47-0.95。

実施例 4 (27) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - ( N - エチル - N - ( 2 - ブチニル ) アミノカルボニル ) フェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリ

アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.79 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.43, 7.00, 4.16, 4.20-3.90, 4.11, 3.72, 3.62-3.44, 3.34-3.28, 3.26, 2.56-2.20, 2.19-1.82, 1.83, 1.80-1.62, 1.50-1.12, 1.02-0.80, 0.97.

5

実施例 4 (28) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

10 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.69 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.93, 6.91, 6.78, 4.17, 4.05, 3.99, 3.84, 3.73, 3.63-3.50, 3.30-3.12, 2.90, 2.53-1.60, 1.50-1.14, 1.00-0.87, 0.97.

15 実施例 4 (29) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : R f 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.44, 7.42, 7.00, 4.16, 4.13, 3.97, 3.89, 3.73, 3.63-3.50, 3.30-3.05, 2.90, 2.52-1.18, 1.00-0.87, 0.97.

実施例 4 (30) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - フェニル - 1 - ヒドロキシイ

ミノメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル) ;

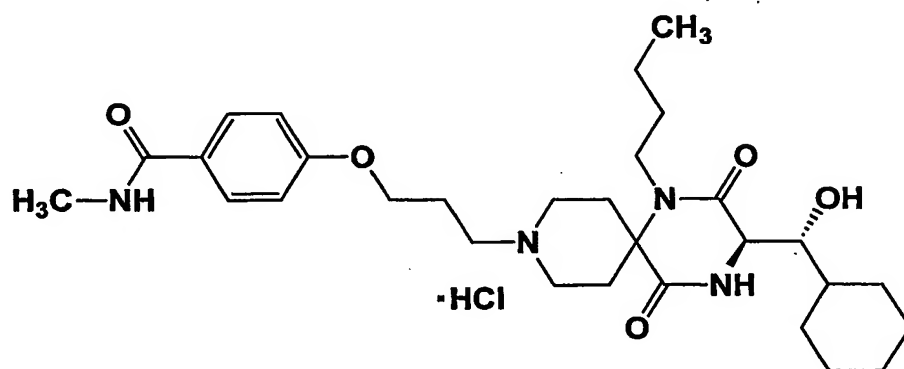
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.48-7.40, 7.20, 6.47, 4.13, 3.98, 3.60-3.31, 2.25-1.90, 1.90-1.20, 0.97。

5

実施例 5 :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(3-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) プロピル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデ

10 カン・塩酸塩



参考例 2 で製造した化合物 (100mg) と 3-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) プロピル メタンсульフォネート (89mg) のジメチルホルムアミド (2mL) 溶液にトリエチルアミン (0.1mL)、ヨウ化ナトリウム (77mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸

15 を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=30:1~15:1) にて精製した後、4N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮

20 し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合

物 (59 mg) を得た。

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.78, 7.01, 4.17, 4.24-3.90, 4.17, 3.82-3.02, 2.89, 2.62-1.60, 1.56-0.80, 0.97。

5

実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (25) :

3 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) - プロピルメタン sulfonate の代わりに相当するメシル酸エステルを用いて、および参考例 2 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 5 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10

実施例 5 (1) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシー - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニル) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.80, 7.36, 7.05, 6.99, 4.17, 4.06, 3.90-3.02, 2.90, 2.62-0.82, 0.98。

20

実施例 5 (2) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシー - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

25

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;



NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.10, 4.46, 4.17, 4.14, 3.86, 3.76-3.42, 3.66, 3.40-3.00, 2.89, 2.60-1.60, 1.56-0.80, 0.97。

実施例 5 (3) :

5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) - 2 - ブチニル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.80, 7.09, 4.96, 4.24-4.02, 4.18, 3.94, 3.64-3.38, 3.36-3.04, 2.89, 2.58-1.86, 1.84-1.56, 1.52-1.10, 1.06-0.80, 0.97。

実施例 5 (4) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 5 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) ペンチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.76, 6.96, 4.16, 4.07, 3.96, 3.88-3.40, 3.32-3.06, 2.89, 2.58-2.22, 2.20-1.52, 1.50-1.10, 1.08-0.80, 0.97。

実施例 5 (5) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( (2Z) - 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) - 2 - ブテニル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
[ 5. 5 ]  
ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.79, 7.03, 6.26, 5.86, 4.84-4.74, 4.16, 4.04-3.92, 3.74, 3.62-3.40, 3.38-3.10, 2.89, 2.60-2.24, 2.22-1.84, 1.82-1.58, 1.56-1.08, 1.06-0.80, 0.97。

5

実施例 5 (6) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・塩酸塩

10

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 6.98, 4.16, 4.16-4.06, 3.98, 3.74, 3.64-3.46, 3.40-3.08, 2.89, 2.58-2.24, 2.22-1.60, 1.58-1.10, 1.08-0.80, 0.97。

15

実施例 5 (7) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 5 - メチルアミノカルボニルピリジン - 2 - イルオキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン・2 塩酸塩

20

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.64, 8.23, 7.02, 4.46, 4.16, 3.95, 3.70, 3.62-3.47, 3.30-3.15, 2.91, 2.61-2.28, 2.18-1.85, 1.84-1.60, 1.52-1.08, 1.05-0.80, 0.97。

実施例 5 (8) :

25

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェノキシ )

ブチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96, 6.99, 4.16, 4.12, 3.95, 3.70, 3.60-3.50, 3.35-3.20, 2.65-2.35, 2.20-1.60, 1.55-1.05, 1.00-0.80, 0.96。

5

実施例 5 (9) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(2-(2-フェノキシエチルオキシ)エチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.32-7.21, 6.98-6.88, 4.23-4.12, 4.00, 3.97-3.86, 3.75, 3.66-3.42, 3.42-3.34, 3.30-3.09, 2.53-2.22, 2.15-1.88, 1.83-1.61, 1.51-1.12, 1.04-0.81, 0.96。

15 実施例 5 (10) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(2-(4-カルボキシフェノキシ)エチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.01, 7.10, 4.50, 4.17, 4.12, 3.86, 3.75-3.50, 3.35-3.20, 2.65-2.35, 2.20-1.90, 1.85-1.60, 1.50-1.10, 1.00-0.80, 0.96。

実施例 5 (11) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(6-(4-カルボキシフェノキシ)ヘキシル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

25

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.95, 6.96, 4.16, 4.07, 3.93, 3.68, 3.60-3.50, 3.35-3.10, 2.60-2.30, 2.20-1.10, 1.00-0.80, 0.97。

5 実施例 5 (12) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 2 - メチルアミノカルボニルピリジン - 5 - イルオキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・2 塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.43, 8.22, 7.86, 4.28, 4.16, 3.96, 3.70, 3.62-3.49, 3.34-3.18, 2.97, 2.59, 2.49-2.40, 2.18-1.89, 1.83-1.61, 1.54-1.10, 1.05-0.81, 0.96。

実施例 5 (13) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - ( 4 - (N, N - ビスメチルスルホニルアミノ) フェノキシ ) エチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.30, 7.02, 4.35, 4.06, 4.01, 3.74, 3.57-3.53, 3.44, 3.30, 3.30-3.06, 2.55-2.20, 2.10-1.80, 1.75-1.50, 1.40-1.00, 1.00-0.70, 0.86。

実施例 5 (14) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 2 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ ) エチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ

ン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.23, 7.03, 4.39, 4.17, 4.11, 3.85, 3.70-3.50, 3.30-3.10, 2.88, 2.60-2.30, 2.20-1.90, 1.80-1.60, 1.50-1.10, 1.10-0.80, 0.97。

5

実施例 5 (15) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - ジフェニルアミノブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

10

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.29-7.20, 7.02-6.96, 6.96-6.88, 4.15, 3.90, 3.80, 3.64, 3.58-3.40, 3.30-3.05, 2.52-2.21, 2.16-1.60, 1.58-1.08, 1.05-0.80, 0.97。

実施例 5 (16) :

15

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - アセチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジシン - 2 - イルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40, 7.20-6.95, 4.35, 4.17, 4.12, 3.95-3.40, 3.35-3.20, 2.70-2.30, 2.35, 2.17, 2.05-1.94, 1.85-1.60, 1.60-1.10, 1.00-0.80, 0.98。

実施例 5 (17) :

25

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - ((2E) - 4 - フェノキシ - 2 - ブテニル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.27, 6.95-6.91, 6.29, 6.01, 4.65, 4.16, 3.92, 3.83, 3.67, 3.55-3.40, 3.33-3.13, 2.50-2.25, 2.15-1.92, 1.80-1.60, 1.48-1.12, 0.99-0.83, 0.97.

5 実施例 5 (18) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

10 TLC : R f 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.05-6.80, 5.00, 4.17, 4.12, 3.90-3.70, 3.70-3.40, 3.40-3.20, 3.06, 2.80-2.40, 2.20-1.90, 1.85-1.60, 1.60-1.10, 1.10-0.80, 0.98.

実施例 5 (19) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 1 - フェニル - 1 - エトキシイミノメチル ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.71 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.66, 7.60-7.51, 7.49-7.39, 7.39-7.23, 4.42, 4.37, 4.25-4.13, 4.12-3.91, 3.88-3.66, 3.61-3.40, 3.30-3.10, 2.57-2.22, 2.20-1.88, 1.84-1.62, 1.55-1.10, 1.26, 1.25, 1.05-0.80, 0.95, 0.95.

実施例 5 (20) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ

フタレン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン  
デカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.10-7.05, 4.17, 4.02, 3.76, 3.70-3.50, 3.40-3.20, 3.02,  
5 2.91-2.87, 2.63-2.34, 2.16-1.93, 1.85-1.60, 1.60-1.10, 1.10-0.80, 0.98。

実施例 5 (21) :

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ  
シ-1-シクロヘキシルメチル)-9-((2E)-4-(4-メチルアミ  
10 ノカルボニルフェノキシ)-2-ブテニル)-1, 4, 9-トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.78, 7.01, 6.30, 6.01, 4.73, 4.16, 3.95, 3.84, 3.68, 3.56-3.40,  
15 3.30-3.05, 2.89, 2.52-2.35, 2.27, 2.15, 2.07-1.91, 1.81-1.60, 1.48-1.10, 1.00-0.86,  
0.97。

実施例 5 (22) :

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ  
シ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3, 3-ジフェニルプロピル)-  
20 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.34-7.28, 7.23-7.17, 4.15, 4.04, 3.88, 3.63, 3.57-3.45,  
3.30-3.10, 3.09-3.03, 2.60-2.52, 2.50-2.39, 2.29, 2.13-1.91, 1.80-1.60, 1.50-1.15,  
1.00-0.86, 0.96。

実施例 5 (23) :

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC: Rf 0.93 (クロロホルム:メタノール=5:1);  
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.90-7.82, 7.56-7.40, 7.24, 4.70, 4.16, 4.09, 3.84, 3.60-3.44, 3.32-3.10, 3.25, 2.60-2.24, 2.22-2.10, 2.06-1.88, 1.80-1.60, 1.50-1.12, 1.04-0.80, 0.96。

10 実施例5(24):

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(trans-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシメチル)シクロプロピルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

- 15 TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル:メタノール=2:1);  
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.76, 6.97, 4.21, 4.17, 3.97, 3.85-3.47, 3.33-3.22, 3.03, 2.89, 2.55-2.32, 2.19-1.93, 1.82-1.62, 1.52-1.12, 1.00-0.79, 0.98。

実施例5(25):

- 20 (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

TLC: Rf 0.88 (クロロホルム:メタノール=5:1);

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.13, 8.06, 7.62, 7.55, 4.95, 4.27, 4.17, 4.01, 3.84-3.70, 3.55, 3.35-3.14, 3.26, 2.64-2.32, 2.21, 2.08-1.90, 1.82-1.60, 1.58-1.10, 1.02-0.80, 0.98。



## 参考例 3 :

1 - (2-プロペニルオキシカルボニル) - 4 - (2 - (モルホリン-4-  
 イル) エチルアミノカルボニル) - 4 - (N - (2-ブチニル) - N - ((2  
 5 R, 3 R) - 2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパノイ  
 ル) アミノ) ピペリジン

1 - (2-プロペニルオキシカルボニル) - 4-オキソピペリジン (1.05  
 g) のメタノール溶液 (20 mL) に、(2 R, 3 R) - 2 - (t-ブトキ  
 シカルボニルアミノ) - 3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシプロパン酸 (1.5  
 10 g)、2-ブチニルアミン塩酸塩 (606 mg)、ジイソプロピルエチルア  
 ミン (1.0 mL) を加え、最後に 2 - (モルホリン-4-イル) エチルイソシ  
 アニド (0.8 mL) を加えた。反応混合物を 50 °C で一晩加熱撹拌した。室温で、  
 反応混合物を濃縮し、飽和重曹水を加えた。水層を酢酸エチルにて抽出し、  
 飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジク  
 15 ロロメタン (10 mL) に溶解し、氷冷下で、トリフルオロ酢酸 (10 mL)  
 を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を炭酸ナトリウ  
 ム水溶液で中和し、ジクロロメタンにて抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナ  
 トリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記物性  
 20 値を有する標題化合物を得た。得られた残渣をさらに精製することなく、次  
 の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

## 参考例 4 :

(3 R) - 1 - (2-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ-3 - ((1 R) - 1  
 25 -ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (2-プロペニルオキシ  
 カルボニル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

参考例 3 で製造した化合物の 1.25M 酢酸／酢酸エチル (20 mL) 溶液を、  
70℃で2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温にて飽和重曹水で中和した。  
反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
5 (酢酸エチル：メタノール＝30：1) にて精製し、下記物性値を有する  
標題化合物 (1.69g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (酢酸エチル：メタノール＝10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.04-5.91, 5.31, 5.21, 4.61-4.58, 4.26, 4.19, 4.05-4.01, 3.90,  
3.80-3.52, 3.39, 2.47-2.17, 2.02-1.60, 1.37-1.14, 1.05-0.87。

10

参考例 5 :

(3R) - 1 - (2 - ブチニル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1  
- ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15

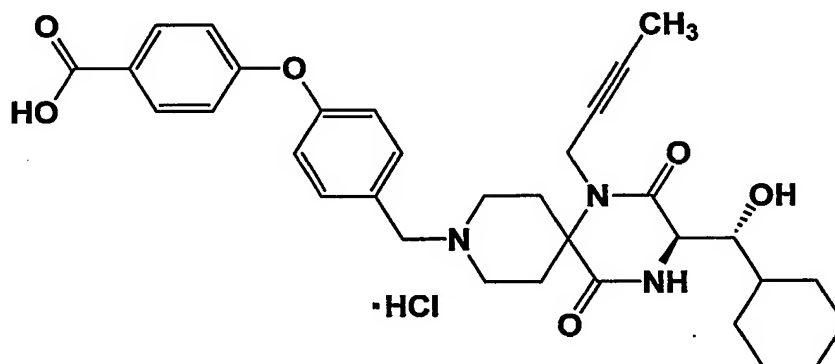
参考例 4 で製造した化合物 (1.69 g) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に  
酢酸 (1.4 mL) 、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (453  
mg) 、トリブチルチンハイドライド (3.2 mL) を加えた。反応混合物を室  
温で1時間攪拌後、1N塩酸を加え、ジクロロメタンで洗浄した。水層に2  
N水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和  
20 食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、4N塩化水素酢酸エチ  
ル溶液を加え、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (834 mg) を得  
た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ジクロロメタン：メタノール＝5：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.36, 4.20, 4.00-3.90, 3.72, 3.42-3.30, 2.62-2.40, 2.28-1.92,  
25 1.76-1.65, 1.38-1.15, 1.02-0.84。

## 実施例 6 :

(3R) - 1 - (2 - プチニル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 -  
 ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ  
 フェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウ  
 5   ンデカン・塩酸塩



参考例 5 で製造した化合物 (100 mg) と 4 - (4 - ホルミルフェノキ  
 シ) 安息香酸 (77 mg) のジメチルホルムアミド溶液にトリエチルアミン  
 (0.04 mL)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (91 mg) を加えて  
 10   一晩撹拌させた。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ~ 5 : 1) によって精製した後、4 N  
 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t - ブチルメチルエーテルで洗浄  
 し、下記物性値を有する本発明化合物 (80 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15   NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.04, 7.61, 7.18, 7.07, 4.40-4.30, 4.38, 4.20, 4.04-3.86, 3.77,  
 3.56-3.42, 3.30, 2.69, 2.48, 2.36, 2.20, 2.04-1.88, 1.82-1.60, 1.70, 1.40-1.12,  
 1.03-0.80。

## 実施例 6 (1) ~ 6 (31) :

20   4 - (4 - ホルミルフェノキシ) 安息香酸の代わりに相当するアルデヒド

誘導体を用いて、および参考例 5 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 6 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5 実施例 6 (1) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロヘキセン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.62, 7.14, 7.07, 5.70-5.60, 4.36, 4.21, 4.11, 4.00, 3.74, 3.60-3.20, 2.91, 2.60-1.60, 1.50-1.25, 1.15, 0.95, 0.94。

実施例 6 (2) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.61, 7.14, 7.07, 5.71-5.67, 4.36, 4.12-3.95, 3.80-3.45, 3.25, 2.91, 2.76-2.02, 1.71, 1.50-1.31, 0.95。

実施例 6 (3) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イリデン) エチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - ト

リアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.66 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.61, 7.14, 7.07, 5.31, 4.80, 4.36, 4.12-3.10, 2.91, 2.60-2.10, 2.00, 1.70-1.30, 0.95。

5

実施例 6 (4) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (1, 3 - ジチアン - 2 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ

10 スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.15, 7.07, 4.65, 4.36, 4.14, 4.09, 3.99, 3.75, 3.56-3.43, 3.19, 3.03-2.91, 2.91, 2.68-2.11, 2.02-1.95, 1.66, 1.49-1.30, 0.95。

15 実施例 6 (5) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (2, 6 - ジメチルフェニル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.15-6.94, 5.47, 4.34, 4.32, 4.29, 4.00, 3.60-3.05, 2.91, 2.41, 2.41, 2.20-2.00, 1.65, 1.45-1.25, 0.93。

実施例 6 (6) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボ

キシ-2-メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.55, 7.45, 7.34, 7.22, 5.66, 4.30, 4.04, 3.99, 3.97, 3.86,  
5 3.72, 3.55-3.38, 3.19, 2.70, 2.58-2.02, 1.68, 1.50-1.27, 0.94。

実施例 6 (7) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-カルボキシ-2-メチルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.98, 7.86, 7.56, 7.07, 6.93, 5.67, 4.35, 4.00, 4.00, 3.76,  
15 3.55-3.42, 3.18, 2.71, 2.59-2.00, 2.28, 1.77-1.29, 0.95。

実施例 6 (8) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-カルボキシ-3-メチルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.97, 7.58, 7.16, 6.91, 6.86, 5.67, 4.37, 4.02, 4.00, 3.77,  
20 3.57-3.44, 3.18, 2.71, 2.59-2.00, 2.56, 1.77-1.28, 0.96。

25 実施例 6 (9) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ

シー１－（シクロペンテン－４－イル）メチル）－９－（４－（４－カルボキシフェノキシメチル）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．

５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.96, 7.60, 7.56, 7.05, 5.66, 5.23, 4.34, 4.00, 3.98, 3.72, 3.53, 3.53-3.38, 3.17, 2.70, 2.59-2.03, 1.74-1.29, 0.94。

実施例 6 (10) :

10 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシシー１－（シクロペンテン－４－イル）メチル）－９－（４－（４－カルボキシフェノキシ）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.58, 7.18, 7.07, 5.67, 4.37, 4.06, 4.01, 3.76, 3.55-3.46, 3.16, 2.76-1.28, 0.96。

実施例 6 (11) :

20 (3R)－１－ブチル－２，５－ジオキソ－３－（（１R）－１－ヒドロキシシー１－（シクロペンテン－４－イル）メチル）－９－（４－（４－アミノスルホンイルフェノキシ）フェニルメチル）－１，４，９－トリアザスピロ〔５．５〕ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.91, 7.59, 7.19, 7.14, 5.67, 4.38, 4.03, 4.01, 3.78, 3.55-3.47, 3.17, 2.76-1.28, 0.96。

実施例 6 (12) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - フルオロフェニルメチルカルボニルアミノ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 3 TLC : R f 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.71, 7.47, 7.35, 7.05, 5.66, 4.31, 3.99, 3.99, 3.74, 3.68, 3.52, 3.50-3.40, 3.18, 2.75-1.28, 0.94。

実施例 6 (13) :

- 10 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R f 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 7.59, 7.04, 5.70-5.62, 5.21, 4.37, 4.00, 3.99, 3.76, 3.60-3.35, 3.53 3.21, 2.89, 2.72, 2.60-1.95, 1.67, 1.52-1.24, 0.94。

実施例 6 (14) :

- 20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- TLC : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46, 7.44, 7.33, 7.25, 5.71-5.61, 4.31, 3.99, 3.99, 3.97,  
25 3.86-3.35, 3.51 3.17, 2.71, 2.60-1.80, 2.09, 1.67, 1.52-1.25, 0.94。



## 実施例 6 (15) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.78, 7.47, 7.02-6.95, 6.44-6.38, 5.66, 4.25, 4.00, 3.91, 3.82-3.39, 3.18, 2.82-2.38, 2.30-2.00, 1.64, 1.50-1.14, 1.08-0.78。

## 10 実施例 6 (16) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - メトキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45, 7.03, 5.66, 4.29, 3.99, 3.97, 3.82, 3.70, 3.52, 3.60-3.40, 3.15, 2.70, 2.60-2.00, 1.70, 1.50-1.20, 0.95。

## 実施例 6 (17) :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.53-7.48, 7.09, 5.65, 5.19, 4.27, 3.99, 3.93, 3.65, 3.53, 3.50-3.40, 3.26, 2.91, 2.70, 2.60-2.30, 2.20-2.00, 1.70, 1.50-1.30, 0.94。

## 実施例 6 (18) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - エトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.70, 7.68, 7.48, 7.08, 7.02, 5.66, 4.33, 4.08, 4.00, 3.98, 3.75, 3.55-3.40, 3.20, 2.70, 2.60-2.40, 2.30-2.00, 1.70, 1.60-1.30, 1.24, 0.95。

非結晶

10 軟化点 : 約 157 - 161 °C。

## 実施例 6 (19) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51, 7.43, 7.07, 6.98, 6.90, 5.66, 4.29, 4.00 3.99, 3.73, 3.70, 3.53, 3.60-3.40, 3.15, 2.75, 2.60-2.00, 2.13, 1.70, 1.50-1.30, 0.95。

## 実施例 6 (20) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (2, 4 - ジメトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.43, 6.96, 6.88, 6.69, 6.53, 5.71-5.61, 4.28, 3.99, 3.98, 3.81, 3.72, 3.72, 3.53, 3.53-3.35, 3.18, 2.70, 2.60-1.98, 1.68, 1.52-1.26, 0.95。

実施例 6 (21) :

5 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.42, 6.88, 6.85, 6.56, 6.38, 5.71-5.61, 4.28, 3.99, 3.97, 3.72, 3.69, 3.53, 3.53-3.35, 3.18, 2.70, 2.60-1.98, 1.68, 1.52-1.26, 0.95。

実施例 6 (22) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノカルボニル) フェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.93, 7.63, 7.15, 7.10, 5.67, 4.36, 4.00, 3.99, 3.76, 3.75, 3.57-3.42, 3.38, 3.27, 2.98, 2.72, 2.60-2.00, 1.78-1.30, 0.95。

実施例 6 (23) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.70 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.50, 7.06-6.97, 5.66, 4.32, 4.00, 3.98, 3.74, 3.58-3.38, 3.20, 2.70, 2.60-1.92, 2.12, 1.70, 1.52-1.28, 0.95。

5 実施例 6 (24) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50, 7.29, 7.07, 7.03, 5.67, 4.28, 4.00, 3.96-3.20, 2.96, 2.73-1.28, 0.96。

実施例 6 (25) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - クロロフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R f 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00, 7.77, 7.60, 7.13, 7.08, 5.71-5.61, 4.36, 4.00, 4.00, 3.75, 3.60-3.40, 3.53, 3.22, 2.91, 2.71, 2.60-1.98, 1.68, 1.52-1.27, 0.95。

実施例 6 (26) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4,

9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59, 7.49, 7.45, 7.08, 6.96, 5.70-5.62, 4.27, 4.00, 3.92, 3.82, 3.68, 3.60-3.32, 3.54, 3.23, 2.93, 2.70, 2.60-1.97, 1.68, 1.52-1.23, 0.95。

5

実施例 6 (27) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4,

10 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.68 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.52, 7.87, 7.57, 7.16, 7.08, 5.67, 4.35, 4.01, 4.00, 3.75, 3.55-3.44, 3.25-3.12, 2.71, 2.59-1.97, 1.76-1.28, 1.10, 0.96, 0.55-0.49, 0.30-0.25。

15 実施例 6 (28) :

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.97-7.93, 7.89-7.83, 7.70, 5.66, 4.34, 4.00, 3.90, 3.70-3.45, 3.40-3.10, 2.95, 2.70, 2.60-2.00, 1.70, 1.50-1.25, 0.95。

実施例 6 (29) :

25 (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-メチル

アミノカルボニルフェニルメチル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリ  
アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.73, 7.46, 7.37, 7.31, 5.72-5.61, 4.32, 4.07, 3.99, 3.99, 3.75,

3.54-3.48, 3.52, 3.12, 2.89, 2.70, 2.60-2.00, 1.68, 1.52-1.24, 0.94。

実施例 6 (30) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキ  
シ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-メチル  
スルホニルアミノ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4,  
9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46, 7.04, 7.03, 6.92, 6.87, 6.74-6.61, 4.30, 3.99, 3.98, 3.74,  
3.73, 3.60-3.38, 3.53, 3.20, 2.99, 2.70, 2.60-2.00, 1.69, 1.52-1.25, 0.95。

15

実施例 6 (31) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキ  
シ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-カルボ  
キシ-2, 6-ジメチルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリ  
アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

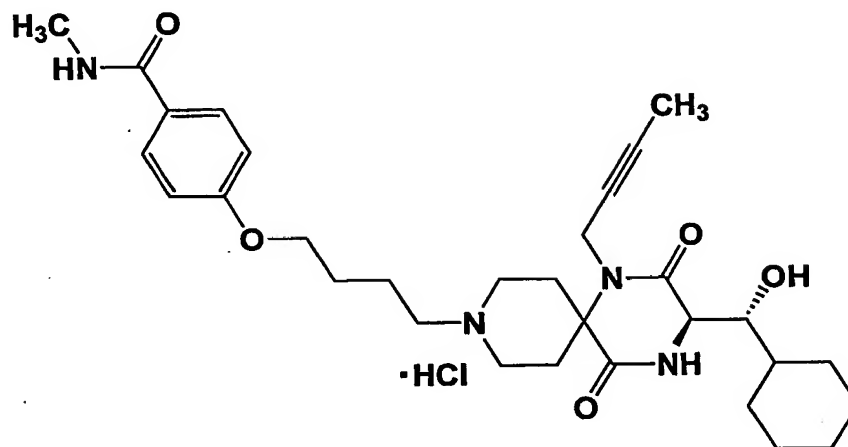
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82, 7.52, 6.86, 5.66, 4.30, 4.00, 4.00, 3.70, 3.60-3.40, 3.20,  
2.70, 2.60-2.00, 2.14, 1.70, 1.50-1.30, 0.95。

25

実施例 7 :

(3R) -1-(2-ブチニル) -2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1

ーヒドロキシー1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

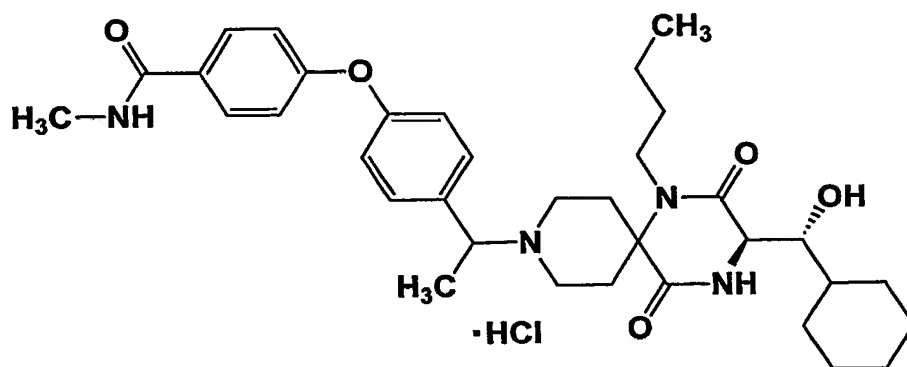


- 5 参考例5で製造した化合物 (100mg) と1-ブロモ-4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) ブタン (99mg) のジメチルホルムアミド溶液 (3mL) にトリエチルアミン (0.1mL)、ヨウ化ナトリウム (86mg) を加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて
- 10 洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 30 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (64mg) を得た。
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.77, 6.98, 4.39, 4.20, 4.11, 4.04-3.88, 3.71, 3.64-3.50, 3.30-3.17, 2.89, 2.73, 2.52-2.32, 2.20, 2.08-1.84, 1.80-1.61, 1.75, 1.36-1.12, 1.04-0.80.

## 実施例 8 :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニル) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.

## 5 5] ウンデカン・塩酸塩



- N - メチル - 4 - (4 - (1 - (4 - オキソピペリジニン - 1 - イル) エチル) フェノキシ) ベンズアミド (131 mg) のメタノール溶液 (3 mL) に (2R, 3R) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシプロパン酸 (117 mg)、ブチルアミン (0.06 mL) を加え、さらに 2 - (モルホリン - 4 - イル) エチルイソシアニド (0.06 mL) を加え、50℃で一晩撹拌した。室温にて、反応混合物に濃塩酸 (0.5 mL) を加え、50℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムにて中和した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗淨、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣を 1.25M 酢酸トルエン溶液 (3 mL) に溶解し、80℃で1時間加熱した。放冷後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t - ブチルメチルエーテルで洗淨し、下記物性値を有する本発明化合物 (118 mg) を得た。



TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.59, 7.15, 7.08, 4.54, 4.13, 3.89, 3.70-3.50, 3.37-3.20, 2.91, 2.60-2.35, 2.16-1.91, 1.81, 1.75-1.72, 1.45-1.14, 1.00-0.94。

5 実施例 8 (1) ~ 8 (4) :

N-メチル-4-(4-1-(4-オキソピペリジン-1-イル)エチル)フェノキシ)ベンズアミドの代わりに相当するオキソピペリジン誘導体を用いて、ブチルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、および (2R, 3R)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシプロパン酸の代わりに相当するアミノ酸を用いて、実施例 10 8 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 8 (1) :

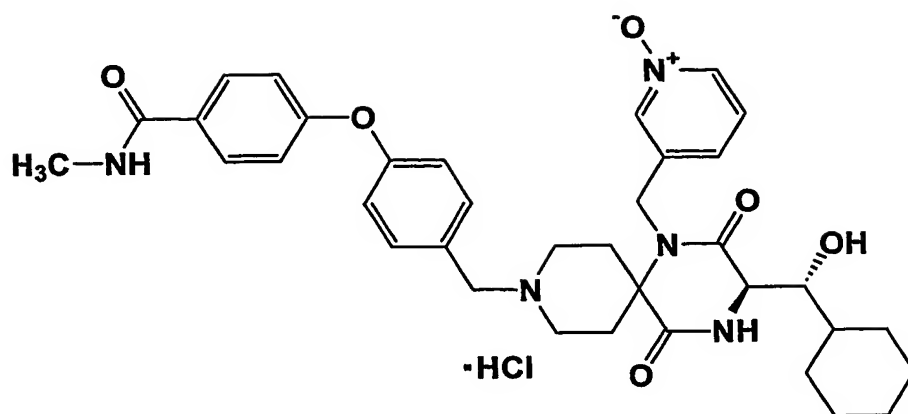
(3R)-1-(2-プロピニル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩 15

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.59, 7.15, 7.08, 4.41, 4.37, 4.21, 4.06-3.95, 3.77, 3.55- 20 3.46, 3.33, 2.91, 2.72-2.64, 2.51-2.19, 2.04-1.92, 1.80-1.65, 1.34-1.17, 1.00-0.82。

実施例 8 (2) :

(3R)-1-(1-オキシドピリジン-3-イルメチル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9- 25 -(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

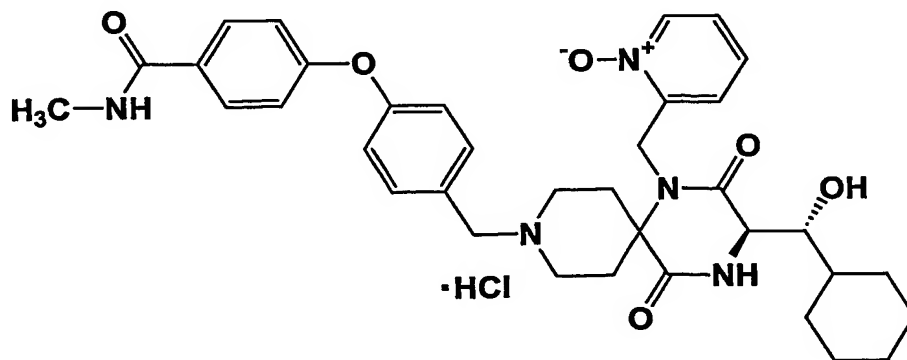


TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.94, 8.74, 8.33, 7.92, 7.83, 7.64, 7.10, 7.05, 5.13, 5.05, 4.33, 4.30, 3.89, 3.77, 3.45-3.41, 3.33, 2.91, 2.66, 2.51-2.48, 2.17 -2.07, 1.93, 1.80-1.65, 1.30-1.17, 1.00-0.88.

实施例 8 (3) :

(3R)-1-(1-オキシドピリジン-2-イルメチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.59, 7.85, 7.83, 7.63, 7.56, 7.12, 7.05, 5.00, 4.35, 4.30, 3.95,

3.82, 3.50-3.43, 3.33, 2.90, 2.59, 2.50-2.24, 2.09-1.90, 1.80-1.60, 1.28-1.17, 1.00-0.88。

実施例 8 (4) :

- 5 (3R) - 1 - (2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル) - 2, 5 - ジオ  
キソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9  
- (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.08 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.67, 7.12, 7.07, 4.36, 4.23, 4.01-3.90, 3.72, 3.50-3.44,  
3.33-3.24, 3.00, 2.96, 2.91, 2.59-2.43, 2.17-1.94, 1.80-1.65, 1.35-1.15, 1.03-0.82。

実施例 8 (5) :

- 15 (3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキ  
シ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニ  
ルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]  
ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.61, 7.14, 7.07, 4.36, 4.15, 3.99, 3.78-3.59, 3.48-3.44,  
20 3.36, 3.28, 2.91, 2.54-2.36, 2.15-1.93, 1.80-1.65, 1.34-1.15, 1.00-0.86。

実施例 8 (6) :

- 25 (3R) - 1 - シクロプロピルメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R)  
- 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチル  
アミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザス  
ピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.15, 7.07, 4.36, 4.20, 4.00, 3.77, 3.56-3.40, 3.34, 3.20, 2.91, 2.53-2.48, 2.29-2.16, 2.03-1.91, 1.76-1.60, 1.39-1.19, 1.05-0.88, 0.53-0.36.

5

実施例 8 (7) :

(3R) - 1 - (2 - フェニルエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.57, 7.33-7.17, 7.15, 7.07, 4.35, 4.23, 4.03, 3.75, 3.55-3.37, 3.23, 3.02, 2.91, 2.74, 2.51-2.46, 2.28, 2.14-1.97, 1.80-1.65, 1.39-1.15, 1.05-0.88.

15

実施例 8 (8) :

(3R) - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

20

ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.15, 7.07, 4.37, 4.17, 3.98, 3.78, 3.49-3.46, 3.25, 2.95, 2.91, 2.57-2.35, 2.12-1.95, 1.80-1.65, 1.34-1.15, 1.00-0.87.

25

実施例 8 (9) :

(3R) - 1 - (3 - ヒドロキシブチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1

R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85, 7.59, 7.15, 7.08, 4.36, 4.16, 4.02, 3.88-3.74, 3.60, 3.50-3.43, 3.38, 3.27, 2.91, 2.59-2.33, 2.15-1.93, 1.80-1.65, 1.35-1.15, 1.01-0.87。

実施例 8 (10) :

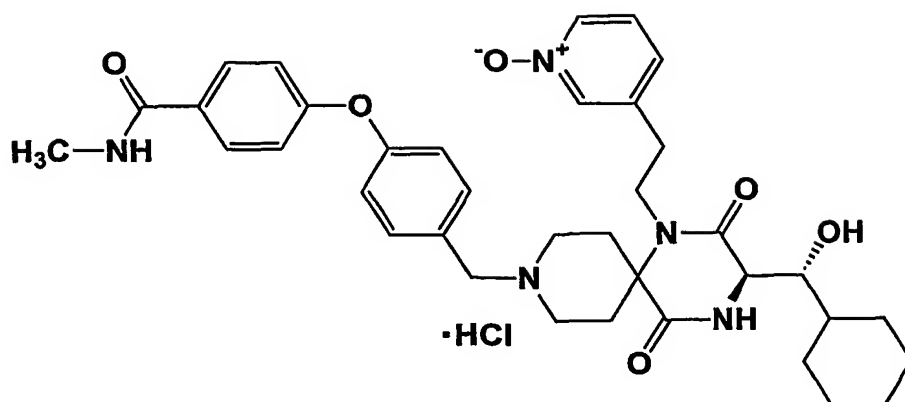
10 (3R) - 1 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.98, 8.78-8.73, 8.05, 7.84, 7.69, 7.12, 7.07, 4.36, 4.22, 4.09-3.72, 3.63-3.41, 3.33-3.10, 2.91, 2.86, 2.62, 2.44, 2.19-1.97, 1.80-1.65, 1.39-1.15, 1.03-0.87。

実施例 8 (11) :

20 (3R) - 1 - (2 - (1 - オキシドピリジン - 3 - イル) エチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.89, 8.68, 8.31, 7.88, 7.84, 7.66, 7.13, 7.07, 4.36, 4.21, 4.00,  
 3.85-3.70, 3.54-3.42, 3.30-3.00, 2.91, 2.75, 2.58-2.43, 2.19-1.96, 1.80-1.70,  
 1.38-1.15, 1.05-0.87.

実施例 8 (12) :

(3R) - 1 - (2 - (2 - プロペニルオキシカルボニルアミノ) エチル)  
 - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシー - 1 - シクロヘキシ  
 ルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニ  
 ルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85, 7.62, 7.14, 7.07, 5.91, 5.28, 5.15, 4.52, 4.36, 4.17, 3.99,  
 3.82-3.53, 3.52-3.17, 2.91, 2.70-2.25, 2.18-1.87, 1.85-1.60, 1.41-1.10, 1.04-0.80.

実施例 8 (13) :

(3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキ  
 シー - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - フェニルメチル - 1, 4, 9 - トリ  
 アザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.49, 4.36, 4.15, 4.00, 3.75, 3.61, 3.46-3.42, 3.33-3.25, 2.49-2.23, 2.16-1.92, 1.80-1.63, 1.34-1.15, 1.00-0.86。

実施例 8 (14) :

5 (3R) - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - フェニルメチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.48, 4.36, 4.16, 3.98, 3.78, 3.47-3.43, 3.25, 2.94, 2.59-2.35, 2.10-1.93, 1.80-1.66, 1.33-1.14, 1.00-0.86。

実施例 8 (15) :

15 (3R) - 1 - (2 - メチルアミノカルボニルエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.15, 7.07, 4.37, 4.16, 3.99, 3.85-3.63, 3.58-3.42, 3.26, 2.91, 2.70, 2.62, 2.55-2.20, 2.18-1.90, 1.85-1.60, 1.40-1.05, 1.05-0.80。

実施例 8 (16) :

25 (3R) - 1 - (3 - メチルアミノカルボニルプロピル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.61, 7.15, 7.07, 4.37, 4.16, 4.00, 3.76, 3.58-3.43, 3.30-3.20, 2.91, 2.72, 2.63-2.21, 2.20-1.85, 1.85-1.60, 1.40-1.12, 1.05-0.80.

実施例 8 (17) :

5 (3R) - 1 - (2 - シアノエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシー - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフエノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.15, 7.07, 4.37, 4.20, 4.01, 3.86-3.70, 3.64-3.44, 3.27, 2.91, 2.88-2.72, 2.58-2.15, 2.08-1.88, 1.84-1.62, 1.41-1.11, 1.05-0.80.

実施例 8 (18) :

15 (3R) - 1 - シクロプロピル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシー - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフエノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.56, 7.14, 7.07, 4.30, 4.18, 3.79, 3.64-3.40, 2.91, 2.80-2.48, 2.35-2.15, 1.98, 1.82-1.60, 1.40-1.09, 1.09-0.83, 0.82-0.66.

実施例 8 (19) :

25 (3R) - 1 - ヘキシル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシー - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフエノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.14, 7.07, 4.36, 4.15, 3.99, 3.75, 3.59-3.42, 3.33-3.10, 2.91, 2.55-2.24, 2.18-1.87, 1.83-1.62, 1.50-1.10, 1.05-0.80.

5 実施例 8 (20) :

(3R) - 1 - ヘプチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85, 7.61, 7.14, 7.07, 4.36, 4.16, 3.99, 3.75, 3.59-3.42, 3.33-3.05, 2.91, 2.60-2.26, 2.18-1.88, 1.82-1.60, 1.52-1.08, 1.05-0.80.

実施例 8 (21) :

15 (3R) - 1 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.15, 7.07, 4.43, 4.36, 4.30, 4.18-3.92, 3.74, 3.56-3.42, 3.35, 2.91, 2.58, 2.43-2.11, 2.02, 1.89, 1.84-1.60, 1.40-1.06, 1.05-0.80.

実施例 8 (22) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ ) ブチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ

ン・塩酸塩

TLC: Rf 0.26 (塩化メチレン: メタノール=10:1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7.18, 6.92, 4.16, 4.04, 3.96, 3.70, 3.62-3.48, 3.30-3.15, 2.87, 2.60-2.30, 2.20-1.60, 1.50-1.10, 1.00-0.80, 0.97。

5

実施例8 (23) :

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(5-ヒドロキシピリジン-2-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

10 TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.39, 8.02-7.88, 7.82-7.66, 4.55, 4.15, 4.08, 3.82, 3.64-3.42, 3.38-3.18, 2.74-2.36, 2.20-1.84, 1.82-1.56, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例8 (24) :

15 (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(5-(5-ヒドロキシピリジン-2-イルメチルオキシ) ピリジン-2-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・3塩酸塩

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.60, 8.37, 8.08-7.98, 7.80-7.64, 5.53, 4.50, 4.16, 4.06, 3.82, 3.64-3.42, 3.40-3.18, 2.72-2.26, 2.20-1.84, 1.82-1.58, 1.56-1.06, 1.04-0.80, 0.96。

実施例8 (25) :

25 (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]

ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.62, 7.55, 4.37, 4.15, 4.00, 3.76, 3.58-3.40, 3.38-3.14, 3.33, 2.91, 2.58-2.24, 2.18-1.84, 1.82-1.56, 1.50-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

5

実施例 8 (26) :

(3R) - 1 - ペンチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5]

10 ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.60, 7.15, 7.07, 4.36, 4.15, 4.00, 3.75, 3.59-3.41, 3.30-3.12, 2.91, 2.56-2.24, 2.18-1.88, 1.84-1.60, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.92。

15 実施例 8 (27) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - (N - メチル - N - メチルスルホニルアミノ ) フェノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57, 7.45, 7.11, 7.06, 4.34, 4.15, 4.00, 3.72, 3.60-3.38, 3.36-3.12, 3.30, 2.91, 2.58-2.24, 2.20-1.84, 1.82-1.58, 1.54-1.06, 1.04-0.80, 0.95。

実施例 8 (28) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 5 - メチルアミノカルボニルピリ

ジーン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  9.01, 8.28, 7.65, 4.61, 4.16, 4.04, 3.84, 3.64-3.46, 3.30-3.18,

5 2.95, 2.64-2.32, 2.20-1.84, 1.82-1.58, 1.56-1.04, 1.02-0.80, 0.98。

実施例 8 (29) :

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-フェニルカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.56-7.34, 4.64, 4.16, 3.98, 3.86-3.44, 3.40-2.82, 3.10, 2.64, 2.58-2.38, 2.36-1.58, 1.56-1.06, 1.04-0.80, 0.96。

15

実施例 8 (30) :

(3R)-1-(2-ブチニル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

20

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.15, 7.07, 4.39-4.33, 4.37, 4.20, 4.03-3.94, 3.80-3.72, 3.55-3.45, 3.33, 2.91, 2.69, 2.49-2.18, 2.04-1.92, 1.80-1.64, 1.40-1.14, 1.05-0.85。

25

実施例 8 (31) :

(3R) - 1 - (3-ブチニル) - 2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.15, 7.07, 4.37, 4.17, 4.01, 3.79-3.65, 3.50-3.37, 3.27, 2.91, 2.61-1.60, 1.35-1.15, 1.00-0.87。

実施例 8 (32) :

- 10 (3R) - 1 - (3-ブテニル) - 2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.14, 7.07, 5.83, 5.15-5.03, 4.36, 4.16, 3.99, 3.75, 3.59-3.46, 3.33-3.25, 2.91, 2.51-1.65, 1.34-1.15, 1.00-0.87。

実施例 8 (33) :

- (3R) - 1 - (2-エチルブチル) - 2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩  
20 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.14, 7.07, 4.35, 4.19, 3.91, 3.76, 3.54-3.36,  
25 3.33-3.07, 2.91, 2.56-1.65, 1.44-0.87。

## 実施例 8 (34) :

(3R) - 1 - (3-メトキシプロピル) - 2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.57, 7.15, 7.07, 4.36, 4.16, 4.01, 3.76, 3.61-3.43, 3.32, 3.30-3.14, 2.91, 2.52-1.92, 1.80-1.65, 1.34-1.15, 1.00-0.87。

## 10 実施例 8 (35) :

(3R) - 1 - (2-エトキシエチル) - 2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.57, 7.15, 7.07, 4.36, 4.17, 3.98, 3.76-3.40, 3.27, 2.91, 2.56-2.25, 2.14-1.91, 1.80-1.65, 1.40-1.15, 1.15, 1.00-0.87。

## 実施例 8 (36) :

20 (3R) - 1 - (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) - 2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.15, 7.07, 4.49, 4.36, 4.31, 4.10-4.00, 3.72, 3.52-3.48, 3.35, 2.91, 2.63, 2.44-2.20, 2.03-1.60, 1.34-1.14, 1.01-0.85。

## 実施例 8 (37) :

(3R) - 1 - シクロブチルメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) -  
1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルア  
5 ミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピ  
ロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.15, 7.07, 4.35, 4.15, 3.96, 3.76, 3.61-3.45, 3.34-  
3.23, 2.91, 2.49-1.72, 1.40-1.15, 0.98-0.90。

10

## 実施例 8 (38) :

(3R) - 1 - ((2E) - 2 - ブテニル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1  
R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メ  
チルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリア  
15 ザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.60, 7.14, 7.07, 5.72, 5.48, 4.35, 4.20, 4.18, 3.97, 3.87,  
3.73, 3.48-3.43, 3.28, 2.91, 2.61-2.30, 2.10-1.90, 1.80-1.60, 1.65, 1.40-1.12,  
1.04-0.83。

20

## 実施例 8 (39) :

(3R) - 1 - (2 - trans - メチルシクロプロピルメチル) - 2, 5  
- ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル)  
- 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル)  
25 - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.59, 7.14, 7.07, 4.35, 4.18, 3.98, 3.77, 3.54-3.44, 3.25-3.11, 2.91, 2.55-2.42, 2.38-2.10, 2.08-1.88, 1.80-1.60, 1.35-1.11, 1.00, 0.96-0.70, 0.54, 0.27。

3 実施例 8 (40) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (cis - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.62, 7.17, 7.07, 4.37, 4.16, 4.00, 3.75, 3.59-3.43, 3.25, 2.57-2.29, 2.12, 1.86, 1.77-1.26, 0.95, 0.94。

実施例 8 (41) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロチオピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84, 7.58, 7.15, 7.07, 4.36, 4.17, 4.02, 3.76, 3.60-3.40, 3.16, 2.91, 2.75-2.10, 1.90-1.65, 1.50-1.20, 0.96。

実施例 8 (42) :

25 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - メチル - 1 - フェニルエチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



TLC : R f 0.35 (酢酸エチル : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80-7.78, 7.53-7.43, 4.11, 3.98, 3.68, 3.55, 3.40-3.28, 3.25, 2.61, 2.50-2.34, 2.07-1.60, 1.92, 1.45-1.13, 1.00-0.85, 0.95。

5 実施例 8 (43) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフエノキシ ) フェニル ) プロピル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

10 TLC : R f 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85, 7.57, 7.16, 7.09, 4.34-4.22, 4.13, 3.93-3.76, 3.68-3.44, 3.42-3.10, 2.99, 2.68-2.16, 2.18-1.84, 1.82-1.60, 1.50-1.08, 1.04-0.76, 0.97, 0.83。

実施例 8 (44) :

15 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1 - ( 4 - ( 4 - カルボキシフェノキシ ) フェニル ) エチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

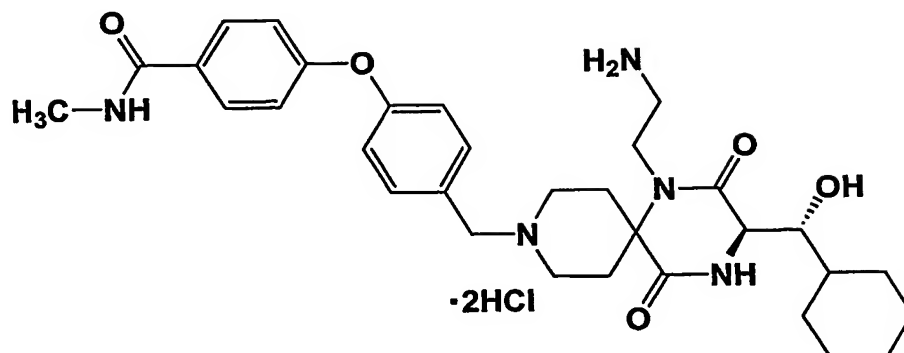
TLC : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.60, 7.18, 7.07, 4.57, 4.14, 3.90, 3.80-3.40, 3.40-3.20, 2.60-2.20, 2.20-1.85, 1.85-1.60, 1.81, 1.50-1.10, 1.10-0.80, 0.96。

実施例 9 :

25 (3R) - 1 - ( 2 - アミノエチル ) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 4 - ( 4 - メチルアミノカルボニルフエノキシ ) フェニルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザス

ピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩



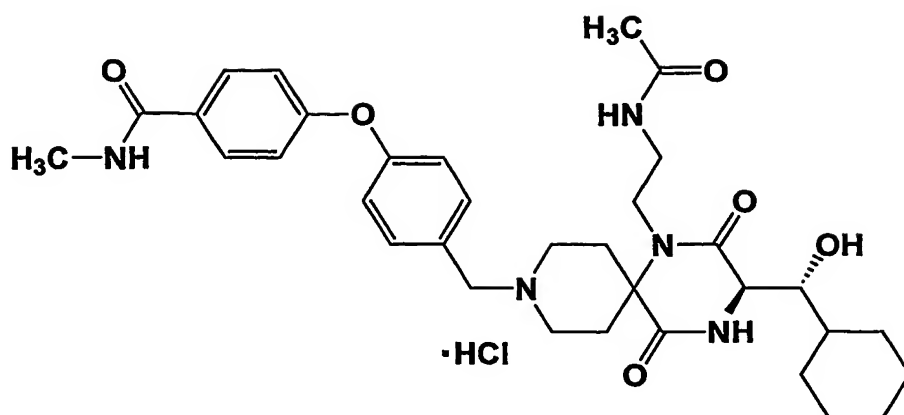
実施例 8 (1 2) で製造した化合物を通常の方法によりフリー体にし、そのフリー体 (5 3 4 m g) を塩化メチレン (8 m L) に懸濁し、酢酸 (0.11 m L) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (4 7 m g) 、水素化トリブチルスズ (0.26 m L) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応溶媒を除去し、残渣に重曹水を加え、クロロホルム/メタノールで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (1 7 8 m g) を得た。

T L C : R f 0.33 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84, 7.66, 7.12, 7.07, 4.35, 4.23, 4.04-3.65, 3.51-3.40, 3.26, 3.15-3.06, 2.91, 2.65-2.44, 2.16, 2.08-1.91, 1.83-1.62, 1.40-1.12, 1.05-0.80。

15 実施例 1 0 :

(3 R) - 1 - (2-メチルカルボニルアミノエチル) - 2, 5-ジオキソ - 3 - ((1 R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



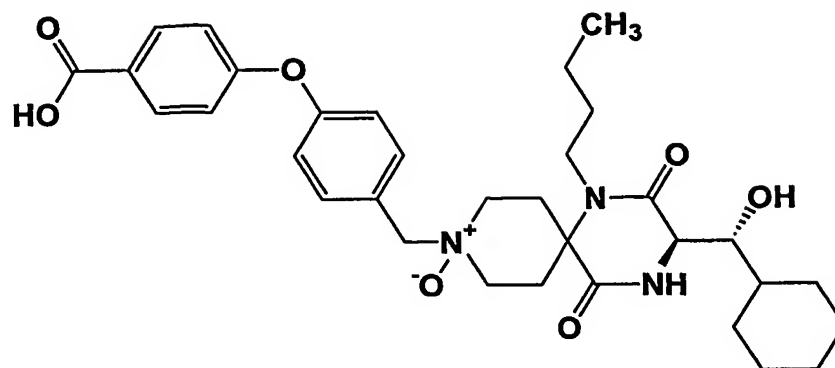
実施例 9 で製造した化合物のフリー体 (4.4 mg) をクロロホルム (1 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.02 mL) を加えた。氷冷下、塩化アセチル (0.01 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) により精製し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (19.3 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝20：2：1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.85, 7.58, 7.15, 7.08, 4.37, 4.17, 3.91, 3.76, 3.60-3.42, 3.40-3.20, 2.91, 2.62-2.41, 2.29, 2.15, 2.08-1.90, 1.95, 1.85-1.62, 1.40-1.08, 1.04-0.80.

### 实施例 11：

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-9-オキシド-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン



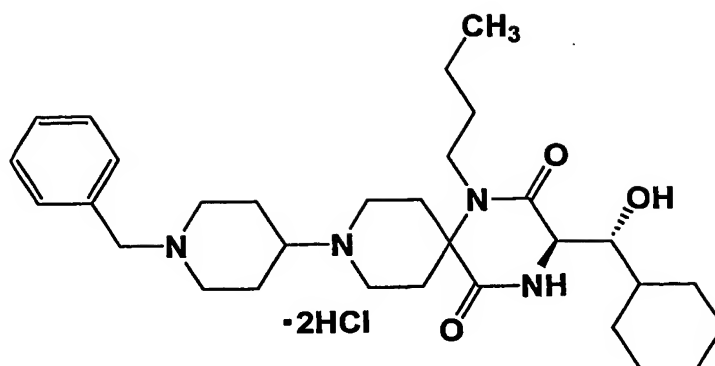
実施例 2 (1) で製造した化合物のメタノール溶液に等量の 1 N 水酸化ナトリウム加え、室温で 30 分撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣にメタノールと塩化メチレンを加え、溶解した。反応混合物に 1.2N の mCPBA  
 5 を室温で加え、3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (55 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7.98, 7.84, 7.64, 7.04, 6.94, 5.29, 4.61, 4.20-2.80, 2.80-2.00,  
 10 2.00-1.40, 1.40-1.00, 0.90-0.70, 0.80。

#### 実施例 12 :

(3R) - 1 - プチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1 - フェニルメチルピペリジン - 4 - イル ) - 1; 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩  
 15



参考例 2 で製造した化合物 (150 mg) のトリエチルアミン (0.07 mL) 溶液に 1-ベンジル-4-オキシピペリジン (80 mg)、テトライソプロポキシルチタン (0.23 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物にエタノール (2 mL) を加えて懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg) を加え、一晚攪拌した。反応混合物に 2 N アンモニア水を加えて、析出した塩をセライト (商品名) を通してろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 40 : 1 ~ 8 : 1) にて精製し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (41 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.56-7.51, 4.36, 4.15, 4.02, 3.80-3.53, 3.33-3.25, 3.18-3.10, 2.64, 2.55-2.45, 2.20-2.10, 2.05-1.92, 1.80-1.65, 1.41-1.15, 1.00-0.88.

実施例 12 (1) および 12 (2) :

1-ベンジル-4-オキシピペリジンのかわりに相当するケトン誘導体を用いて、実施例 12 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

## 実施例 12 (1) :

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - (4 - メチルアミノカルボニルフェニルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ

5 [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.92, 7.64, 4.40, 4.15, 4.04, 3.75-3.50, 3.33-3.15, 2.93, 2.63-2.49, 2.18-1.90, 1.80-1.65, 1.45-1.19, 1.00-0.90。

## 10 実施例 12 (2) :

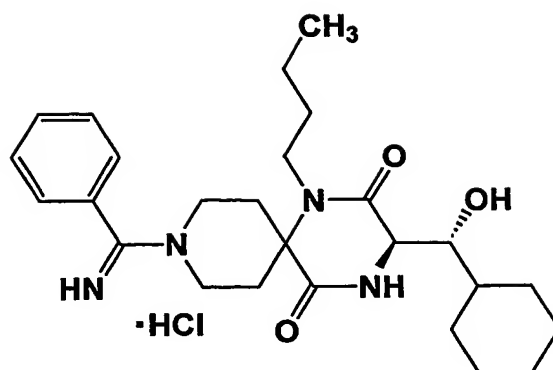
(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - フェニルカルボニルピペリジン - 4 - イル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51-7.42, 4.16, 4.08, 3.81, 3.60-3.50, 3.33-3.16, 2.55-1.70, 1.45-1.20, 1.00-0.94。

## 実施例 13 :

20 (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - フェニルイミノメチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩



実施例 4 (30) で製造した化合物 (37 mg) のメタノール溶液 (5 mL) に、20%水酸化パラジウム炭素 (3 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト (商品名) を通してろ過し、ろ液に1N塩酸 (0.1 mL) を加えて、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (35 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

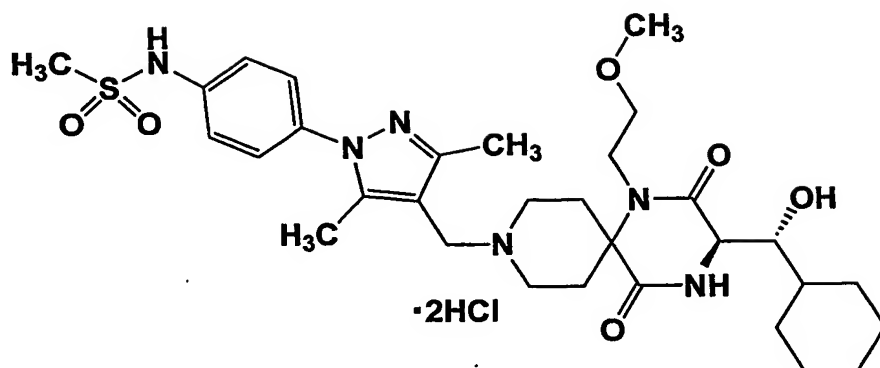
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.40, 9.00, 7.70-7.58, 4.35-3.80, 3.75- 3.15, 2.65-2.30, 2.25-1.86, 1.85-1.60, 1.60-0.65, 0.95。

実施例 14 (1) ~ 実施例 14 (9) :

N- (4-ホルミルフェニル) メタンスルホンアミドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、および参考例 2 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 14 (1) :

(3R) - 1 - (2-メトキシエチル) - 2, 5-ジオキソ-3- ( (1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9- (1- (4-メチルスルホニルアミノフェニル) - 3, 5-ジメチルピラゾール-4-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.44-7.40, 4.30, 4.19, 4.00, 3.84-3.64, 3.62-3.48, 3.46-3.20, 3.03, 2.60-2.44, 2.36, 2.35, 2.30-1.88, 1.84-1.60, 1.40-1.10, 1.06-0.80.

5

実施例 14 (2) :

(3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ( 1 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェニル ) - 3, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

10

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50-7.40, 4.31, 4.15, 4.03, 3.84-3.50, 3.40, 3.20, 3.04, 2.60, 2.42, 2.39, 2.39, 2.15, 2.00, 1.20, 1.19, 1.00, 0.98.

15

実施例 14 (3) :

(3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェニル ) - 3, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イルメチル ) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

20

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50-7.40, 4.30, 4.16, 4.03, 3.84-3.51, 3.50-3.30, 3.03,



2.70-2.28, 2.15, 2.08-1.86, 1.82-1.60, 1.44-1.06, 1.20, 1.04-0.80。

実施例 14 (4) :

(3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ  
5 シー 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミ  
ノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザス  
ピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48, 7.05-7.01, 6.89-6.85, 4.29, 4.15, 3.95, 3.74, 3.70,  
10 3.60-3.20, 2.99, 2.60-2.30, 2.20-1.80, 1.80-1.60, 1.40-1.10, 1.17, 1.00-0.80。

実施例 14 (5) :

(3R) - 1 - エチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ  
シー 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メ  
15 チルスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1,  
4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48, 7.04-7.00, 6.92-6.85, 4.29, 4.11, 4.00-3.80, 3.74,  
20 3.80-3.50, 3.50-3.20, 2.99, 2.60-2.30, 2.20-1.80, 1.40-1.20, 1.18。

実施例 14 (6) :

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシル - 9 - (4  
- (4 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04, 7.59, 7.18, 7.07, 4.37, 3.91-3.80, 3.50-3.20, 2.41-1.12,

0.96。

実施例 14 (7) :

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシル - 9 - (4  
5 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52, 7.29, 7.07, 7.03, 4.33, 3.90-3.80, 3.86, 3.48-3.30, 2.96,  
2.39-1.12, 0.96。

10

実施例 14 (8) :

(3R) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R)  
- 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 -  
(4 - (4 - メチルスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニル  
15 メチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46, 7.04-7.02, 6.91, 6.87, 4.30, 4.14, 4.10, 4.00-3.90, 3.74,  
3.70, 3.60-3.30, 3.31, 3.20, 2.99, 2.60-2.20, 2.20-1.80, 1.40-1.20。

20 実施例 14 (9) :

(3S) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘキシル - 9 - (4  
- (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4,  
9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75, 7.67, 7.51, 7.09, 6.99, 4.33, 3.90-3.75, 3.82, 3.60-3.30,  
2.50-2.30, 2.20-2.00, 1.90, 1.80-1.10, 0.95。



ーヒドロキシー１ー（テトラヒドロピランー４ーイル）メチル）ー９ー（４ー（４ーメチルスルホニルアミノー２ーメトキシフェノキシ）フェニルメチル）ー１，４，９ーtriazaspiro[5.5]undecan・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン: メタノール=10:1) ;

3 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.44, 7.04-7.00, 6.93, 6.87, 4.31, 4.16, 4.00-3.90, 3.74, 3.70, 3.50-3.20, 2.99, 2.60-2.40, 2.40-2.20, 2.00-1.80, 1.73, 1.30-1.20.

参考例 6 :

10 1ーベンジルー４ー（１，４ージオキサー８ーアザスピロ[4.5]デカンー８ーイル）ピペリジンー４ーカルボニトリル

1, 4ージオキサー８ーアザスピロ[4.5]デカン (10 g) の1, 2ージクロロエタン (70 mL) 溶液に1ーベンジルー４ーオキソピペリジン (12.9 mL)、チタンテトライソプロポキサイド (28.8 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、ジクロロエタン (100 mL) に懸濁  
15 した。これにトリメチルシリルシアニド (11.2 mL)、塩化アルミニウム (46.5 mg) を加え、2時間攪拌した。酢酸エチル (100 mL) にて希釈し、水 (15 mL) を加え、よく攪拌し、析出した塩をセライト (商品名) を通してろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣にtーブチルメチルエーテルを加え、ろ過し、洗浄し、乾燥して、下記物性値を有する標題化合物 (13.4 g)  
20 を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8.20-8.00, 4.67, 4.32-4.26, 3.66-3.54, 3.45-3.34, 2.98-2.94, 2.46-2.42.

25 参考例 7 :

8ー（１ーベンジルー４ーメチルピペリジンー４ーイル）ー１，４ージオキ

サー 8 - アザスピロ [4. 5] デカン

参考例 6 で製造した化合物 (8 g) のテトラヒドロフラン (115 mL) 溶液に、室温にて臭化メチルマグネシウム (100 mL) を加え、4.5 時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、反応を停止した。

- 5 これを酢酸エチルにて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物 (7.69 g) を得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.35-7.22, 3.91, 3.52, 2.69-2.58, 2.35-2.27, 1.84-1.76, 1.68-1.64, 1.58-1.51, 0.94。

10

参考例 8 :

1' - ベンジル - 4' - メチル - 1, 4' - ビピペリジン - 4 - オン

参考例 7 で製造した化合物 (7.69 g) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に、濃塩酸 (45 mL) を加え攪拌した。反応終了後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、  
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して下記物性値を有する標題化合物 (6.16 g) を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1)。

20 実施例 16 :

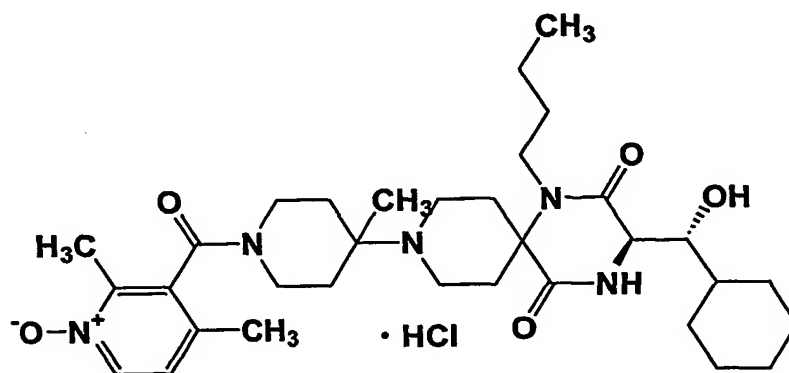
(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (1 - フェニルメチル - 4 - メチル  
ピペリジン - 4 - イル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

- 25 ベンジルピペリドンの代わりに参考例 8 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 → 参考例 2 と同様の操作に付すことにより、本発明化合物を

得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

実施例 17 :

- (3R) - 1 - プチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル ) - 9 - ( 1 - ( 2, 4 - ジメチル - 1 - オキシドピリジン - 3 - イルカルボニル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [ 5. 5 ] ウンデカン ・ 塩酸塩



- 実施例 16 で製造した化合物 ( 100 mg ) のジメチルホルムアミド ( 2 mL ) 溶液にジイソプロピルエチルアミン ( 0.07 mL ) 、 1 - エチル - 3 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] カルボジイミド ・ 塩酸塩 ( 55 mg ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 39 mg ) 、 2, 4 - ジメチルニコチン酸 1 - オキシド ( 39 mg ) を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 N 塩酸、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : メタノール = 30 : 1 ~ 10 : 1 ) 、およびプレパラティブ薄層クロマトグラフィー ( ジクロロメタン : メタノール = 8 : 1 ) にて精製し、常法にしたがって塩酸塩とし、下記物性値を有する本発明化合物 ( 21 mg ) を得た。
- TLC : R<sub>f</sub> 0.15 ( 塩化メチレン : メタノール = 10 : 1 ) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.54, 7.58, 4.16, 4.05, 3.79, 3.63-3.06, 2.65-2.38, 2.21-1.92, 1.76-1.65, 1.52, 1.44-1.14, 1.03-0.87.

#### 製剤例 1 :

5 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

- ・ (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - クロロフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩 . . . . . 500 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) . . . . . 20 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) . . . . . 10 g
- ・ 微結晶セルロース . . . . . 470 g

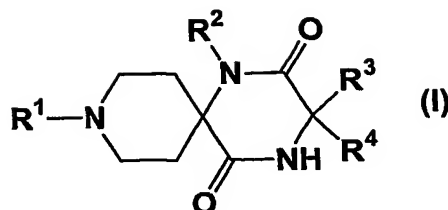
#### 15 製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- ・ (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - クロロフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩 . . . . . 200 g
- ・ マンニトール . . . . . 2000 g
- ・ 蒸留水 . . . . . 50 L

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 (式中、 $R^1$ は、(1) 環1、または(2) 下記(a)~(i) : (a)  $-OR^5$ 、(b)  $-COR^6$ 、(c)  $-NR^7R^8$ 、(d)  $-CONR^9R^{10}$ 、(e)  $-NR^{11}COR^{12}$ 、(f)  $-NR^{13}SO_2R^{14}$ 、(g) 環1、(h)  $=NR^{15}$ 、および(i)  $=NOR^{16}$ から選択される1~3個の置換基で置換されたC1~8アルキル、C2~4アルケニルまたはC2~4アルキニルを表わし、
- 10  $R^5 \sim R^{13}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、(1) 水素原子、(2) C1~8アルキル、(3) C2~8アルケニル、(4) C2~8アルキニル、(5) 環1、または(6) 環1および-O-環1から選択される1~5個の置換基で置換されたC1~8アルキル、C2~8アルケニルまたはC2~8アルキニルを表わし、
- 15  $R^{14}$ は、C1~4アルキルまたは環1を表わし、  
環1は、(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2) 1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環
- 20 または三環式ヘテロ環アリールを表わし、  
環1は、(1) C1~8アルキル、(2) C2~8アルケニル、(3) C2~8アルキニル、(4) ハロゲン原子、(5) シアノ、(6) 環2、(7)  $-OR^{17}$ 、(8)  $-SR^{18}$ 、(9)  $-NR^{19}R^{20}$ 、(10)  $-COR^{21}$ 、



- (11)  $-\text{COOR}^{22}$ 、(12)  $-\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$ 、(13)  $-\text{NR}^{25}\text{CO}$   
 $\text{R}^{26}$ 、(14)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、(15)  $-\text{NR}^{29}\text{SO}_2\text{R}^{30}$ 、(16)  
 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{31})_2$ 、(17) オキソ、および(18) 下記(a)~(e) : (a)ハロ  
 ゲン原子、(b)環2、(c)  $-\text{OR}^{32}$ 、(d)  $-\text{NR}^{33}\text{COR}^{34}$ 、および(e)  $=\text{NOR}^{35}$   
 5 から選択される1~5個の置換基で置換されたC1~8アルキル、C2~8  
 アルケニル、またはC2~8アルキニルから選択される1~5個の置換基で  
 置換されてもよく、 $\text{R}^{17}\sim\text{R}^{29}$ および $\text{R}^{32}\sim\text{R}^{35}$ は、(1)水素原子、(2)  
 C1~8アルキル、(3)C2~8アルケニル、(4)C2~8アルキニル、  
 (5)環2、または(6)下記(a)~(f) : (a)環2、(b)  $-\text{OR}^{36}$ 、(c)  $-\text{COOR}$   
 10  $^{37}$ 、(d)  $-\text{NR}^{38}\text{R}^{39}$ 、(e)ハロゲン原子、および(f)  $=\text{NR}^{40}$ から選択される  
 1~3個の置換基で置換されたC1~8アルキル、C2~8アルケニルまた  
 はC2~8アルキニルを表わし、  
 $\text{R}^{30}$ および $\text{R}^{31}$ は、C1~4アルキルを表わし、  
 $\text{R}^{36}\sim\text{R}^{40}$ は、水素原子または水酸基で置換されていてもよいC1~4アル  
 15 キルを表わし、  
 環2は、(1)一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、  
 二環または三環式炭素環アリール、または(2)1~4個の窒素原子、1~  
 2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原  
 子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環  
 20 または三環式ヘテロ環アリールを表わし、  
 環2は、(1)C1~8アルキル、(2)ハロゲン原子、(3)  $-\text{OCF}_3$ 、  
 (4)シアノ、(5)環3、(6)  $-\text{OR}^{41}$ 、(7)  $-\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ 、(8)  
 $-\text{COR}^{44}$ 、(9)  $-\text{COOR}^{45}$ 、(10)  $-\text{CONR}^{46}\text{R}^{47}$ 、(11)  $-\text{NR}^{48}\text{COR}^{49}$ 、  
 (12)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 、(13)  $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{53}$ 、および(14)  $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}^{54}$ から選択される1~5個の置換基  
 25 で置換されてもよく、

$R^{41} \sim R^{52}$  および  $R^{54}$  は、(1) 水素原子、(2) C 1～8 アルキル、(3) C 2～8 アルケニル、(4) C 2～8 アルキニル、(5) 環 3、(6)  $-OR^{55}$ 、または (7) 下記(a)～(d) : (a) 環 3、(b)  $-OR^{56}$ 、(c)  $-COOR^{57}$ 、および (d)  $-NR^{58}R^{59}$  から選択される 1～3 個の置換基で置換された C 1～8 アルキル、C 2～8 アルケニルまたは C 2～8 アルキニルを表わし、  
5  $R^{53}$  は、C 1～8 アルキルを表わし、  
 $R^{55} \sim R^{59}$  は、水素原子または C 1～4 アルキルを表わし、

環 3 は、(1) 一部または全部が飽和されていてもよい C 3～8 の単環式炭素環アリール、または (2) 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および/または 1～2 個の硫黄原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3～8 員の単環式ヘテロ環アリールを表わし、  
10 環 3 は、1～3 個の  $=O$  または  $=S$  によって置換されていてもよく、

$R^2$  は、(1) 水素原子、(2) C 1～8 アルキル、(3) C 2～8 アルケニル、(4) C 2～8 アルキニル、(5) 環 4、または (6) 下記(a)～(i) : (a) 水素原子、(b)  $-OR^{60}$ 、(c)  $-NR^{61}R^{62}$ 、(d)  $-CONR^{63}R^{64}$ 、(e)  $-NR^{65}COR^{66}$ 、(f)  $-NR^{67}SO_2R^{68}$ 、(g)  $NR^{69}COOR^{70}$ 、(h) 環 4、および (i) シアノから選択される 1～5 個の置換基で置換された C 1～8 アルキル、C 2～8 アルケニル、または C 2～8 アルキニルを表わし、  
15

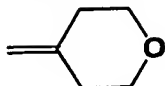
$R^{60} \sim R^{67}$  および  $R^{69}$  は、水素原子、C 1～8 アルキル、C 2～8 アルケニル、または C 2～8 アルキニルを表わし、  
20

$R^{68}$  および  $R^{70}$  は、C 1～4 アルキル、C 2～4 アルケニル、または C 2～4 アルキニルを表わし、

環 4 は、フェニル、ピリジニル、または C 3～8 シクロアルキルを表わし、

環 4 は、1～5 個の C 1～4 アルキルによって置換されていてもよく、

25  $R^3$  および  $R^4$  は、それらが結合する炭素原子と一緒になって C 3～8 シクロアルキルを表わすか、それぞれ独立して (1) 水素原子、(2) C 1～8 ア

ルキル、(3) C 2～8アルケニル、(4) C 2～8アルキニル、(5) 下記(a)～(c): (a)環5、(b)水酸基、および (c)  から選択される 1～

5 個の置換基で置換された C 1～8アルキル、C 2～8アルケニルまたは C 2～8アルキニルを表わし、

- 5 環5は、(1) 一部または全部が飽和されていてもよい C 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

- 10 環5は、1～5個の  $-OR^{71}$ 、C 1～4アルキル、またはオキソによって置換されていてもよく、

$R^{71}$ は、水素原子または C 1～4アルキルを表わす。) )

で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩。

15

2. 化合物が、

- (1) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

- 20 (2) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9-(4-(4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) フェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

- 25 (3) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロ

キシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(2-メトキシエチルアミノ  
カルボニル)-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-  
トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

5 (4) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロ  
キシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-  
2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン、

10 (5) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロ  
キシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-  
(ピロリジン-1-イル)カルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニル  
メチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (6) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロ  
キシ-2-エチルブチル)-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホ  
ニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

(7) (3S)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メチルプロピル)  
-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フ  
ェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (8) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロ  
キシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-  
(2-メチルプロピル)カルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)  
-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

25 (9) (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロ  
キシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-  
(2-メチルプロピル)カルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェ  
ニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(10) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (2 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) エチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

5 (11) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (5 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ペンチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

10 (12) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (13) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロヘキセン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (14) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) ブチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(15) (3R) - 1 - ペンチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカンからなる群から選ばれる請求の範囲 1 記載の化合物。

25

3. 化合物が、

- (1) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 5 (2) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 10 (3) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (4) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 15 (5) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (N, N, - ジメチルアミノカルボニル) - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 20 (6) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - エトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 25 (7) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2, 6

ージメチルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン、

(8) (3R) - 1-ペンチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9- (4- (4-カルボキシ-2-

5 メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5.

5] ウンデカン、

(9) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-2-エチルブチル) - 9- (4- (4-カルボキシ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウン

10 デカン、

(10) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) - 9- (4- (4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (11) (3R) - 1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 9- (4- (4-ジメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(12) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル) - 9- (4- (4-カルボキシ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

20 (13) (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル) - 9- (4- (4-カルボキシ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

25

- (14) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - エトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (15) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - シクロプロピルメチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 10 (16) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェニルメチル) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 15 (17) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - イソプロピルアミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- (18) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) アミノカルボニル - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 20 (19) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2, 2 - ジメチルプロピルアミノカルボニル) - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、
- 25 (20) (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ( (1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4



ーイソプロピルカルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4,  
9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(21) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-  
5 - (2-メチルプロピル) カルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル)  
-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(22) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-  
10 -イソプロピルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル)  
-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(23) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-カル  
ボキシ-2-メチルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリア  
ザスピロ [5. 5] ウンデカン、

15 (24) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル) メチル) -9-(4-(4-カル  
ボキシ-2-エトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリ  
アザスピロ [5. 5] ウンデカン、

(25) (3R) -1-(2-ブチニル) -2, 5-ジオキソ-3-((1R)  
20 -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-メチル  
アミノカルボニルフェノキシ) ブチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5.  
5] ウンデカン、

(26) (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(1-(4-(4-メチルアミ  
25 ノカルボニルフェノキシ) フェニル) エチル) -1, 4, 9-トリアザスピ  
ロ [5. 5] ウンデカン、

(27) (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニル)エチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカンからなる群から選ばれる請求の範囲1記載の化合物。

5

4.  $R^1$ が $-\text{COR}^6$ 、 $=\text{NR}^{15}$ または $=\text{NOR}^{16}$  ( $R^6$ 、 $R^{15}$ 、および $R^{16}$ は、請求の範囲1と同じ意味を表わす。)で置換された、C1~8アルキル、C2~4アルケニルまたはC2~4アルキニルである請求の範囲1記載の化合物。

10

5.  $R^1$ における環1の置換基のうち少なくともひとつが $-\text{COR}^{21}$ 、オキソ、または $=\text{NOR}^{35}$  ( $R^{21}$ および $R^{35}$ は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)である請求の範囲1記載の化合物。

15

6.  $R^1$ における環2の置換基のうち少なくともひとつが $-\text{COR}^{44}$ または $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}^{54}$  ( $R^{44}$ および $R^{54}$ は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)である請求の範囲1記載の化合物。

20

7.  $R^1$ における環3の置換基のうち少なくともひとつが $=\text{O}$ または $=\text{S}$ である請求の範囲1記載の化合物。

25

8. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

9. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示される化合物、その四級アン

モニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩を有効成分として含有するケモカイン／ケモカイン受容体の作用の制御剤。

5 10. ケモカイン／ケモカイン受容体の作用の制御剤がCCR5拮抗剤である請求の範囲9記載の剤。

11. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示される化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患、免疫疾患、ヒト免疫不全ウイルス感染、アレルギー疾患、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移の予防および／または治療剤。

15 12. 請求の範囲1記載の化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCCR5を拮抗する方法。

13. CCR5拮抗剤を製造するための、請求の範囲1記載の化合物、その四級アンモニウム塩、そのN-オキシドまたはその塩の使用。

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Triazaspiro [5.5] undecane derivatives and medicament containing  
the derivative as active ingredient

<130> ONF-4710PCT

<150> JP 2002-270849

<151> 2002-09-18

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forward primer  
hCCR5Xbal

<400> 1

agctagtcta gatcogttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer

hCCR5Xbal

<400> 2

agctagtcta gactgcacaa ctctgactgg gtcacca

37

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11834

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/527, A61P1/04, 1/16, 3/10, 9/00,  
11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00,  
31/04, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00, 25/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/527, A61P1/04, 1/16, 3/10, 9/00,  
11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00,  
31/04, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00, 25/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/40227 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 June, 2001 (07.06.01), Claims & AU 2001016506 A & EP 1236726 A1 & NO 2002002609 A	1-11,13
P,X	WO 03/35074 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 May, 2003 (01.05.03), Claims (Family: none)	1-11,13
P,X	JP 2002-348288 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 December, 2002 (04.12.02), Claims (Family: none)	1-11,13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 November, 2003 (04.11.03)

Date of mailing of the international search report  
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/11834

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02/074770 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 September, 2002 (26.09.02), Claims (Family: none)	1-11,13
P,X	WO 02/074769 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 September, 2002 (26.09.02), Claims (Family: none)	1-11,13
A	WO 98/31364 A1 (MERCK & CO., INC.), 23 July, 1998 (23.07.98), & JP 2001-508798 A & GB 9707490 A & AU 6133098 A & EP 1003743 A & US 6124319 A	1-11,13
A	WO 00/14086 A1 (LEUKOSITE, INC. et al.), 16 March, 2000 (16.03.00), & JP 2002-524458 A & CA 2342882 A & AU 2464999 A & EP 1109804 A & US 6288083 B	1-11,13
X	MAEDA, K. et al., "Novel low molecular weight spirodiketoperazine derivatives potently inhibit R5 HIV-1 infection through their antagonistic effects on CCR5", Journal of Biological Chemistry, 276(37), pages 35194 to 35200, (2001)	1-11,13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11834

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 12 is relevant to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11384

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 27/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 27/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/527, A61P1/04, 1/16, 3/10, 9/00, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 31/04, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00, 25/00, 27/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/527, A61P1/04, 1/16, 3/10, 9/00, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 31/04, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00, 25/00, 27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/40227 A1 (小野薬品工業株式会社) 2001. 06. 07 特許請求の範囲 & AU 2001016506 A & EP 1236726 A1 & NO 2002002609 A	1-11, 13
PX	WO 03/35074 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003. 05. 01 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11, 13
PX	JP 2002-348288 A (小野薬品工業株式会社) 2002. 12. 04 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11, 13

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 11. 03

国際調査報告の発送日

18.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/074770 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002. 09. 26 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11, 13
PX	WO 02/074769 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002. 09. 26 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11, 13
A	WO 98/31364 A1 (MERCK & CO., INC) 1998. 07. 23 & JP 2001-508798 A & GB 9707490 A & AU 6133098 A & EP 1003743 A & US 6124319 A	1-11, 13
A	WO 00/14086 A1 (LEUKOSITE, INC., 他) 2000. 03. 16 & JP 2002-524458 A & CA 2342882 A & AU 2464999 A & EP 1109804 A & US 6288083 B	1-11, 13
X	MAEDA, K., 他, "Novel low molecular weight spirodiketoperazine derivatives potently inhibit R5 HIV-1 infection through their antagonistic effects on CCR5", Journal of Biological Chemistry 276(37) pp35194-35200 (2001)	1-11, 13

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
- ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。